

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Uso de dexmedetomidina en unidades de cuidados  
intensivos cardiológicos: estudio de eficacia y seguridad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Roberto Mateos Gaitán**

DIRECTORES

**Manuel Martínez-Sellés d'Oliveira Soares**  
**Francisco Fernández-Avilés Díaz**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Uso de dexmedetomidina en unidades de cuidados intensivos  
cardiológicos: estudio de eficacia y seguridad

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Roberto Mateos Gaitán**

Directores

**Manuel Martínez-Sellés d'Oliveira Soares**

**Francisco Fernández-Avilés Díaz**

**Madrid, 2020**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Uso de dexmedetomidina en unidades de cuidados  
intensivos cardiológicos: estudio de eficacia y  
seguridad**

**Roberto Mateos Gaitán**

*Madrid, 2020*

***Directores***

***Manuel Martínez-Sellés d'Oliveira Soares***

***Francisco Fernández-Avilés Díaz***

## Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a mi pareja Irene y a mi familia, pilares fundamentales en mi vida, todo el apoyo recibido durante la realización de esta tesis.

Agradecer la labor de todos los investigadores y profesionales de todos los centros que han participado en el estudio. Agradecimiento especial al equipo médico y de enfermería del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, cuya profesionalidad y excelencia han sido fundamentales para el éxito de este trabajo. Gracias a mis compañeros de residencia que de forma directa o indirecta son también partícipes de este proyecto.

Gracias a los profesores Dr. Manuel Martínez Sellés y Dr. Fernández Avilés, directores de esta tesis, a quienes no puedo dejar de agradecer esta oportunidad que me han brindado y su constante consejo y guía que han permitido que esta tesis salga adelante.

Por último, mención especial al Prof. Dr. Alberto Tejedor Jorge tristemente fallecido por la pandemia Covid-19 durante la realización del proyecto, a quien estaré eternamente agradecido por su consejo y gran labor docente.

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>9</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>13</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>17</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>19</b>
1.1 UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOLÓGICOS.....	21
1.1.1 <i>Historia reciente y desarrollo .....</i>	<i>21</i>
1.1.2 <i>Características y necesidades del paciente en UCIC.....</i>	<i>21</i>
1.1.2.1 Del síndrome coronario agudo a la parada cardíaca recuperada.....	21
1.1.2.2 Vigilancia hemodinámica y capacidad diagnóstica-terapéutica .....	23
1.1.2.3 Avances en el paciente cardiópata crítico .....	24
1.1.2.4 Comorbilidad no cardiológica.....	25
1.1.2.5 Sedación y analgesia en UCIC.....	26
1.2 SEDACIÓN Y ANALGESIA EN EL PACIENTE CRÍTICO .....	28
1.2.1 <i>Tríada de las unidades de cuidados críticos .....</i>	<i>28</i>
1.2.2 <i>Dolor en el enfermo crítico .....</i>	<i>30</i>
1.2.2.1 Concepto .....	30
1.2.2.2 Epidemiología y factores de riesgo .....	30
1.2.2.3 Diagnóstico .....	30
1.2.2.4 Consecuencias clínicas y tratamiento.....	31
1.2.3 <i>Agitación en el paciente crítico.....</i>	<i>33</i>
1.2.3.1 Concepto y epidemiología.....	33
1.2.3.2 Implicaciones clínicas y factores de riesgo.....	33
1.2.3.3 Diagnóstico .....	34
1.2.3.4 Tratamiento .....	34
1.2.4 <i>Delirium en el paciente crítico .....</i>	<i>35</i>
1.2.4.1 Concepto .....	35
1.2.4.2 Fisiopatología.....	35
1.2.4.3 Epidemiología y factores de riesgo .....	36
1.2.4.4 Diagnóstico y subtipos de delirium.....	37
1.2.4.5 Impacto clínico y pronóstico.....	38
1.2.4.6 Prevención del delirium .....	39
1.2.4.7 Tratamiento .....	40
1.2.5 <i>Sedación-analgesia en UCICs.....</i>	<i>41</i>
1.2.5.1 Dolor en el paciente crítico cardiológico .....	41
1.2.5.2 Agitación en el paciente crítico cardiológico.....	42
1.2.5.3 Delirium en el paciente crítico cardiológico .....	42
1.2.5.4 Sedación y analgesia en las principales cardiopatías .....	43
1.3 SISTEMA ADRENÉRGICO Y ALFA-2 AGONISTAS .....	47
1.3.1 <i>Receptores del sistema adrenérgico.....</i>	<i>47</i>
1.3.1.1 Estructura y mecanismo de acción.....	48
1.3.1.2 Clasificación de los receptores adrenérgicos, función y localización.....	49
1.3.2 <i>Receptores adrenérgicos en el sistema cardiovascular .....</i>	<i>51</i>
1.3.2.1 Receptores adrenérgicos en el miocardio.....	51
1.3.2.2 Receptores adrenérgicos en el sistema vascular.....	53
1.3.3 <i>Receptores adrenérgicos alfa-2.....</i>	<i>54</i>
1.3.3.1 Mecanismo de acción y funciones fisiológicas .....	54
1.3.3.2 Receptores alfa-2 en el aparato cardiovascular .....	56
1.3.3.3 Receptores adrenérgicos alfa 2 en el sistema nervioso .....	56
1.3.3.4 Agonistas farmacológicos de receptores alfa-2.....	57
1.4 DEXMEDETOMIDINA.....	59
1.4.1 <i>Origen del fármaco.....</i>	<i>60</i>
1.4.2 <i>Estructura química y posología.....</i>	<i>61</i>
1.4.3 <i>Farmacocinética.....</i>	<i>62</i>
1.4.3.1 Absorción .....	62
1.4.3.2 Distribución.....	62
1.4.3.3 Metabolismo y eliminación.....	63

1.4.3.4	Modelos farmacocinéticos en adultos .....	64
1.4.4	<b>Farmacodinamia .....</b>	<b>65</b>
1.4.4.1	Efecto sedante .....	65
1.4.4.2	Efecto analgésico .....	66
1.4.4.3	Efecto cardiovascular .....	66
1.4.4.4	Efecto respiratorio .....	67
1.4.4.5	Efecto gastrointestinal .....	68
1.4.4.6	Acción endocrino-metabólica .....	68
1.4.4.7	Efectos en otros órganos .....	69
1.4.4.8	Propiedades órgano-protectoras .....	69
1.4.5	<b>Interacciones farmacológicas y no farmacológicas .....</b>	<b>71</b>
1.4.6	<b>Antagonistas .....</b>	<b>72</b>
1.4.7	<b>Efectos adversos .....</b>	<b>73</b>
1.4.8	<b>Indicaciones de uso y beneficios .....</b>	<b>75</b>
1.4.8.1	Indicaciones aprobadas: Sedación en UCI .....	75
1.4.8.2	Indicación aprobada: Uso en procedimientos .....	76
1.4.8.3	Indicaciones no aprobadas .....	78
1.4.9	<b>Uso en poblaciones especiales .....</b>	<b>81</b>
1.4.9.1	Insuficiencia renal .....	81
1.4.9.2	Insuficiencia hepática .....	81
1.4.9.3	Población pediátrica .....	81
1.4.9.4	Ancianos .....	82
1.4.10	<b>Síndrome de abstinencia a dexmedetomidina .....</b>	<b>83</b>
1.4.11	<b>Dexmedetomidina en el paciente cardiológico .....</b>	<b>84</b>
1.4.11.1	Dexmedetomidina en las principales cardiopatías .....	84
1.4.11.2	Dexmedetomidina en UCICs .....	85
<b>2</b>	<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>86</b>
2.1	<b>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS .....</b>	<b>86</b>
2.1.1	<i>Justificación</i> .....	86
2.1.2	<i>Hipótesis</i> .....	87
2.2	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>88</b>
2.2.1	<i>Objetivos principales:</i> .....	88
2.2.2	<i>Objetivos secundarios:</i> .....	88
<b>3</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>89</b>
3.1	<b>DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>89</b>
3.2	<b>TAMAÑO MUESTRAL .....</b>	<b>91</b>
3.3	<b>VARIABLES A ESTUDIO .....</b>	<b>92</b>
3.3.1	<i>Definiciones</i> .....	92
3.3.1.1	Antecedentes médicos y variables clínicas .....	92
3.3.1.2	Variables asociadas a dexmedetomidina .....	93
3.4	<b>MONITORIZACIÓN DE LA SEGURIDAD .....</b>	<b>95</b>
3.5	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>96</b>
3.6	<b>DISEÑO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>97</b>
3.7	<b>ELABORACIÓN DE LA DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>98</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>99</b>
4.1	<b>DISTRIBUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS BASALES .....</b>	<b>99</b>
4.2	<b>DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA .....</b>	<b>101</b>
4.3	<b>DEXMEDETOMIDINA: POSOLOGÍA E INDICACIONES .....</b>	<b>104</b>
4.4	<b>EFFECTOS ADVERSOS .....</b>	<b>107</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>110</b>
5.1	<b>PERFÍL CLÍNICO DEL PACIENTE EN UCICs .....</b>	<b>111</b>
5.2	<b>DEXMEDETOMIDINA EN UCICs .....</b>	<b>117</b>
5.2.1	<i>Indicaciones del fármaco</i> .....	117
5.2.2	<i>Posología de la dexmedetomidina</i> .....	118
5.2.3	<i>Dosis de carga</i> .....	121
5.3	<b>SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS .....</b>	<b>122</b>
5.4	<b>EFICACIA DE LA DEXMEDETOMIDINA .....</b>	<b>125</b>
5.5	<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>128</b>

<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>129</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>131</b>
	<b>ANEXO 1: ESCALAS PARA LA VALORACIÓN DE LA AGITACIÓN.....</b>	<b>179</b>
	<b>ANEXO 2: ESCALAS PARA LA VALORACIÓN DEL DELIRIUM (1).....</b>	<b>180</b>
	<b>ANEXO 3: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....</b>	<b>182</b>
	CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	182
	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	182
	<b>ANEXO 4: FORMULARIO PARA LA RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>183</b>
	<b>ANEXO 5: VARIABLES RECOGIDAS DE INTERÉS.....</b>	<b>188</b>
	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDADES .....	188
	DIAGNÓSTICO PRINCIPAL AL INGRESO .....	188
	VARIABLES CLÍNICAS.....	189
	VARIABLES ASOCIADAS A DEXMEDETOMIDINA .....	190
	<b>ANEXO 6: CENTROS Y RELACIÓN DE PACIENTES INCLUIDOS .....</b>	<b>191</b>
	<b>ANEXO 7. DEXMEDETOMIDINA EN UCIS: CARACTERÍSTICAS BASALES Y EVOLUCIÓN CLÍNICA.....</b>	<b>192</b>
	<b>ANEXO 8. DEXMEDETOMIDINA EN UCIS: POSOLOGÍA DEL FÁRMACO .....</b>	<b>193</b>
	<b>ANEXO 9. DEXMEDETOMIDINA EN POST-OPERADOS CARDIACOS: CARACTERÍSTICAS BASALES Y CLÍNICAS (1).....</b>	<b>194</b>
	<b>ANEXO 9. DEXMEDETOMIDINA EN POST-OPERADOS CARDIACOS: CARACTERÍSTICAS BASALES Y CLÍNICAS (2).....</b>	<b>195</b>
	<b>ANEXO 10. DEXMEDETOMIDINA EN POST-OPERADOS CARDIACOS: POSOLOGÍA DEL FÁRMACO .....</b>	<b>196</b>
	<b>ANEXO 11. DURACIÓN VMI EN ESTUDIOS CON DEXMEDETOMIDINA. ....</b>	<b>197</b>
	<b>ANEXO 12. ESTANCIA EN UNIDAD DE CRÍTICOS EN ESTUDIOS CON DEXMEDETOMIDINA. ....</b>	<b>198</b>
	<b>ANEXO 13. DOSIS MEDIA EN ESTUDIOS CON DEXMEDETOMIDINA. ....</b>	<b>199</b>
	<b>ANEXO 14. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN ESTUDIOS CON DEXMEDETOMIDINA.....</b>	<b>200</b>
	<b>ANEXO 15. ARTÍCULO PUBLICADO EN REVISTA INTERNACIONAL .....</b>	<b>201</b>



# **RESUMEN**

## **Introducción**

La dexmedetomidina es un fármaco agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos cuyas atractivas características farmacocinéticas y farmacodinámicas han potenciado su uso como agente sedante y analgésico. Su capacidad para inducir sedación consciente, de inicio y fin rápido, y sus efectos ansiolíticos, hipnóticos, analgésicos y órgano-protectores lo acercan al fármaco sedante ideal. Su uso en unidades de cuidados intensivos (UCI) ha demostrado reducir el uso de otros sedantes, tiempo bajo ventilación mecánica y duración de la estancia hospitalaria, además de prevenir y tratar de forma eficaz el delirium.

El desarrollo de las unidades de cuidados intensivos cardiológicos (UCIC) ha generalizado el uso de fármacos sedantes en estas unidades, habituales en el enfermo crítico. El uso de dexmedetomidina supone un reto en las UCICs por la vulnerabilidad del paciente cardiológico agudo a sus principales efectos adversos, bradicardia e hipotensión, y la escasa experiencia y evidencia de uso en estos pacientes.

## **Hipótesis y objetivos**

La hipótesis principal de este trabajo es que el uso de dexmedetomidina es factible en el paciente cardiológico agudo, aportando múltiples beneficios al igual que aquellos demostrados en pacientes ingresados en UCIs. A pesar de la potencial vulnerabilidad a sus efectos adversos se ha descrito un buen perfil de seguridad en pacientes post-operados cardíacos.

Esta tesis tiene como objetivo principal recabar información acerca del patrón de uso real de la dexmedetomidina en UCICs, así como distintos parámetros clínicos que permitan analizar la seguridad y eficacia del fármaco en estos pacientes. Como objetivos secundarios

estarían conocer el perfil clínico de los pacientes candidatos a esta medicación en UCICs, las principales indicaciones del fármaco en estas unidades y el efecto de la dexmedetomidina en la incidencia del delirium.

## **Métodos**

Se realizó un registro prospectivo multicéntrico incluyendo pacientes de forma consecutiva y simultánea en 18 UCICs de España entre Julio de 2018 y Junio de 2019. El criterio principal de inclusión fue el uso de dexmedetomidina durante el ingreso en UCIC. Se recogieron datos demográficos y características basales, diagnóstico principal de ingreso y variables sobre la evolución clínica. Se recogió en detalle la posología de la dexmedetomidina, además de la incidencia y tipo de efectos adversos para evaluar la seguridad. Se recogieron otras variables como el uso de otros sedantes y tipo, tasa de reintubación e incidencia de delirium para valorar la eficacia del fármaco. Tras la inclusión y la obtención de los resultados tras el análisis estadístico, se elaboró la discusión y conclusiones del estudio.

## **Resultados**

Se incluyeron un total de 410 pacientes, en su mayoría varones (77.1%), con una edad de  $67.4 \pm 13.9$  años (media  $\pm$  desviación estándar) años y alta prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular. El diagnóstico más frecuente al ingreso fue la parada cardio-respiratoria (24,4%), seguido del infarto agudo de miocardio con elevación del ST (19,5%). El 34,4% presentaban disfunción ventricular izquierda severa y durante el ingreso el 52.7% de los pacientes recibieron ventilación mecánica, el 67.7% fármacos inotrópicos y el 16.3% soporte circulatorio mecánico. Previo al uso de dexmedetomidina, la incidencia de delirium fue del 60.2%, reduciéndose tras dexmedetomidina al 29.4% entre aquellos sin diagnóstico previo. La mediana de estancia en UCIC fue 9 días y la total hospitalaria 18 días. Durante el ingreso 77 pacientes

fallecieron, 50 de ellos de causa cardiovascular. La disfunción ventricular derecha (odds ratio [OR] 1.28), la necesidad de ventilación mecánica (OR 5.02) y el uso de inotrópicos (OR 2.39) fueron predictores independientes de mortalidad.

La dosis media de dexmedetomidina fue de  $0,51 \pm 0,25$  (mcg/kg/h  $\pm$  desviación estándar) administrado durante una mediana de 34 horas, siendo infrecuente la dosis de carga. Las principales indicaciones fueron la progresión ventilatoria y el delirium. Se registraron efectos adversos en 68 pacientes (16,6%); los más frecuentes hipotensión (10.7%) y bradicardia (3.7%). Aquellos pacientes con efectos adversos fueron más mayores, recibían más frecuentemente inotrópicos, y con menor frecuencia medicación sedante adyuvante. El uso de inotrópicos (OR 2.73) y la falta de otros sedantes (OR 3.03) fueron predictores independientes de efectos adversos.

## **Discusión**

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de un uso factible de la dexmedetomidina en UCICs, mostrando un perfil de seguridad y eficacia similar a lo descrito en UCIs y unidades de cuidados post-operatorios cardiacos. Nuestro trabajo aporta información sobre el patrón de uso real de la dexmedetomidina y el perfil de los pacientes candidatos a este fármaco en UCICs.

El uso de dexmedetomidina no está plenamente establecido en las UCICs. La preocupación acerca de la vulnerabilidad del paciente cardiológico a los efectos adversos más frecuentes, bradicardia e hipotensión, y la ausencia de evidencia del fármaco en estos pacientes justifican la reticencia a su uso. La dexmedetomidina en UCI y unidades de post-operados cardiacos ha demostrado múltiples beneficios con un buen perfil de seguridad y eficacia. Sin embargo, algunos estudios recientes en UCI han encontrado una ausencia de mejoría pronóstica y mayor tasa de efectos adversos en pacientes bajo ventilación mecánica.

En comparación con los pacientes incluidos en estudios realizados con dexmedetomidina en UCI, nuestros pacientes tuvieron una edad media similar pero mayor

prevalencia de varones y comorbilidades, mayor duración de la estancia en unidad de críticos y mayor tiempo de ventilación mecánica. Estas diferencias podrían explicarse por la ausencia de pacientes post-operados en las UCICs médicas de nuestro estudio, y la alta prevalencia de la parada cardio-respiratoria como diagnóstico principal.

Nuestros resultados muestran una posología del fármaco similar a estudios realizados en UCIs, utilizándose una dosis media similar, dentro de las recomendaciones en ficha técnica del fármaco. La dosis de carga no fue prácticamente utilizada, coherente con la recomendación de su uso solo para la realización de procedimientos, infrecuente en nuestro estudio.

La dexmedetomidina mostró un buen perfil de seguridad en las UCICs. La incidencia de efectos adversos fue similar a la descrita en UCIs generales o post-operados cardíacos, sin aumento de la estancia hospitalaria o mortalidad. El uso de inotrópicos y la ausencia de otros sedantes se asociaron mayor incidencia de efectos adversos. Estas asociaciones deben esclarecerse en futuros estudios dadas las limitaciones de nuestro estudio.

En cuanto a la eficacia, la baja tasa de reintubación precoz apoyaría una progresión respiratoria satisfactoria en casi todos los pacientes. La incidencia del delirium fue muy alta, similar a unidades de críticos, reduciéndose con la dexmedetomidina. La mayoría de los pacientes precisaron otra medicación sedante-analgésica, lo que no apoyaría una reducción de otros sedantes con la dexmedetomidina. La ausencia información acerca de la indicación o posología de otros sedantes no permite extraer conclusiones sobre su eficacia en este aspecto.

## **Conclusiones**

Nuestro estudio apoya el uso de dexmedetomidina en pacientes cardiológicos agudos, con un buen perfil de seguridad similar a UCI generales. La tasa baja de reintubación y la reducción de la incidencia del delirium apoyaría también la eficacia del fármaco. El uso de fármacos inotrópicos y la ausencia de otros sedantes se asociaron a la aparición de efectos adversos.

# SUMMARY

## **Introduction**

Dexmedetomidine is an alfa-2 adrenergic receptor agonist whose attractive pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics have enhanced its use as sedative and analgesic drug. Its ability to induce semi-arousable sedation, rapid start and end of action, and its anxiolytic, hypnotic, analgesic and organ-protective effects become it the ideal sedative. Its use in intensive care units (ICU) have proved to reduce the use of others sedatives, time under mechanical ventilation and hospital admission length; also prevent and treat effectively delirium.

The development of cardiac intensive care units (CICU) have widespread the use of sedatives on these units, usual in critical ill patients. Dexmedetomidine use means a challenge in CICUs, due to the potential vulnerability of cardiac critical ill patients to its adverse effects, bradycardia and hypotension, and the lack of experience and evidence among them.

## **Hypotheses and Objectives**

The main hypothesis of this work is that dexmedetomidine use is feasible in cardiac critical ill patients, providing several benefits as much as those demonstrated in ICU admitted patients. Despite of potential vulnerability of these patients to its adverse effects, a good safety profile have been described in post-surgical cardiac patients.

The main goal of this thesis is to collect information about the real-world pattern of dexmedetomidine use at CICUs, which will allow the safety and efficacy analysis of the drug among these patients. As secondary objectives, clarify the clinical profile of CICUs dexmedetomidine candidates for its use, main indications of its use at CICUs and dexmedetomidine effect on the incidence of delirium.

## Methods

A multicentric prospective registry was performed, including patients consecutively and simultaneously at 18 Spanish CICUs from July 2018 to June 2019. Main inclusion criterion was dexmedetomidine use at CICU. Demographic and baseground characteristics, as well main diagnosis and clinical evolution variables, were collected. Dexmedetomidine posology was recorded in detail, also incidence and type of adverse effects for the safety analysis. Other variables were recorded such as other sedatives use, reintubation rate and delirium incidence to assess the drug efficacy. After inclusion, with statistical analysis outcomes, the discussion and conclusion were stated.

## Results

A total of 410 patients were included, most of them males (77.1%) with an age of  $67.4 \pm 13.9$  years (mean  $\pm$  standard deviation) and high prevalence of cardiovascular risk factors and comorbidities. The most frequent diagnosis at admission was cardiac arrest (24,4%), followed by ST-elevation myocardial infarction (19,5%). 34,4% of patients have severe left ventricle dysfunction, and during admission, 52.7% received mechanical ventilation, 67.7% inotropes and 16.3% mechanical circulatory support. Before dexmedetomidine use delirium incidence was 60.2% of all patients, decreasing to 29.4% after dexmedetomidine use among those without previous diagnosis. The median of length of stay at CICU was 9 days and total hospital stay was 18 days. During admission 77 patients died, 50 due to cardiovascular causes. Right ventricle dysfunction (odds ratio [OR] 1.28), need of mechanical ventilation (OR 5.02) and use of inotropes (OR 2.39) were independently predictors of mortality.

Dexmedetomidine mean dose was  $0,51 \pm 0,25$  (mcg/kg/h  $\pm$  standard deviation) administered during a median of 34 hours, being uncommon the use of loading dose. Most frequent main indications were respiratory progression and delirium. In 68 cases (16,6%)

adverse effects were reported, most frequent hypotension (10.7%) and bradycardia (3.7%). Patients with adverse effects were older, received more frequently inotropes and less frequently adjuvant sedatives. Use of inotropes (OR 2.73) and less use of other sedatives (OR 3.03) were independently predictors of adverse effects.

## Discussion

Our results support the hypothesis of a feasible use of dexmedetomidine at UCICs, showing a similar safety and efficacy than at ICUs and post cardiac surgery units. Our registry provide information about real-world use pattern of dexmedetomidine and clinical profile of CICUs candidates for its use.

Dexmedetomidine use is not completely established at CICUs. The concern about cardiac patients vulnerability to most frequent adverse effects, bradycardia and hypotension, and the lack of evidence among these patients justify the restriction of its use. Dexmedetomidine at ICU and post-surgical cardiac units has demonstrated several benefits with a good safety and efficacy profile. Although, recent studies have described an increase of adverse effects rate without a prognosis improvement in patients under mechanical ventilation at ICU.

In comparison with patients included in studies with dexmedetomidine at ICU, our patients had a similar age but with an increased prevalence of male and comorbidities and longer hospital stay and mechanical ventilation length. Being just included non-surgical cardiac critical ill patients in our registry, and the high prevalence of cardiac arrest as main diagnosis, might explain these differences.

Our outcomes showed a similar dexmedetomidine posology than previously described at ICUs, with a similar mean dose, within the formal recommendation for its use in the product data sheet. Load dose was not practically used, coherent with the formal recommendation of its use just with sedative procedural indication, infrequent in our study.

Dexmedetomidine showed a good safety profile at CICUs. Adverse effects incidence was similar than at ICUs or post-surgical cardiac patients, without increased length of hospital stay or mortality. Those with adverse effects received more frequently inotropes and less frequently other sedatives. Due to the study's limitations these associations must be clarify in future studies.

Regarding drug efficacy, the low early reintubation rate support a successful respiratory progression in almost all patients. Delirium had a high prevalence, similar to general ICUs, reduced significantly after dexmedetomidine use. Most of patients required other adjuvant sedatives, what might suggest that dexmedetomidine was not useful to reduce the use of other sedatives. However, the lack of information about indication and posology of other sedatives do not permitted to make conclusions.

## **Conclusion**

Our study support the use of dexmedetomidine in cardiac critical ill patients, with a good safety profile, similar than general ICUs. A low early reintubation rate and delirium incidence reduction also support its efficacy among these patients. Use of inotropes and less use of other sedatives were associated to adverse effects incidence.



## ABREVIATURAS

AD: Adrenalina

IOT: Intubación oro-traqueal.

NA: Noradrenalina.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UCIC: Unidades de cuidados intensivos cardiológicos.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.



# 1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en España y el mundo. Su gran repercusión sobre la calidad de vida de la población, y el grandísimo impacto asistencial y económico sobre los sistemas de salud, la sitúan como uno de los principales problemas de salud global. Las unidades de cuidados intensivos cardiológicos (UCIC) han sido y son uno de los factores más importantes que han permitido mejorar la atención al paciente cardiovascular y mejorar sustancialmente el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

Las UCICs son el resultado del avance científico-técnico de la cardiología de las últimas décadas y desde su creación han experimentado un imparable crecimiento y desarrollo que las ha convertido en auténticas unidades de cuidados intensivos (UCI) enfocadas en la atención del paciente cardiópata. En la actualidad el alto grado de complejidad médica y de cuidados de los pacientes sumado al uso rutinario de técnicas diagnóstico-terapéuticas y medicación sedante-analgésica las equipara totalmente a cualquier unidad de cuidados críticos.

Esta tesis doctoral versa sobre el uso de estas unidades del fármaco sedante dexmedetomidina. En los últimos años, gracias a unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas que lo acercan al fármaco ideal, lo han establecido como una atractiva alternativa a otros fármacos habituales en unidades de cuidados críticos. La progresiva ampliación de las indicaciones formales de este fármaco, y su uso frecuente fuera de indicación médica, han permitido obtener experiencia en múltiples escenarios y confirmar sus beneficios en muchos tipos de pacientes entre ellos aquellos ingresados en UCIs o unidades de cuidados post-quirúrgicos.

En las UCICs el uso de dexmedetomidina está menos establecido. La reticencia a su uso en el paciente cardiópata agudo se debe a la preocupante vulnerabilidad de estos pacientes a los efectos adversos hemodinámicos del fármaco, así como la ausencia de evidencia y experiencia en el paciente cardiológico crítico, en los que no se ha descrito su seguridad, eficacia ni el

beneficio de la dexmedetomidina. Los estudios realizados en post-operados cardiacos, población más extrapolable al paciente critico cardiológico, han mostrado un buen perfil de seguridad y eficacia que ha incentivado su uso creciente en UCICs durante los últimos años.

Este trabajo busca obtener información sobre la experiencia de uso real del fármaco en UCICs que permita describir la posología real del fármaco en estas unidades y analizar su seguridad y eficacia en estos pacientes. Para ello se diseñó un registro observacional prospectivo multicéntrico del uso de dexmedetomidina en UCICs con la intención de incluir un volumen suficiente de pacientes que permitiera extraer conclusiones. Los resultados del estudio proporcionan información sobre las características clínicas de los pacientes candidatos a dexmedetomidina en UCICs, principales indicaciones de uso del fármaco en estos pacientes y su seguridad y eficacia como fármaco.

En el primer capítulo introductorio revisaremos el concepto y desarrollo de las UCICs como unidad de cuidados críticos, así como las características y necesidades actuales de los pacientes ingresados. Además revisaremos el manejo de la sedación y analgesia en el paciente crítico y por último profundizaremos en el conocimiento del sistema adrenérgico y fármacos agonistas. Por último analizaremos el fármaco dexmedetomidina, describiendo entre otros aspectos su farmacocinética, farmacodinamia, indicaciones de uso y efectos adversos.

## 1.1 UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOLÓGICOS

### 1.1.1 Historia reciente y desarrollo

La enfermedad cardiovascular constituye el grupo de patologías con mayor incidencia y repercusión sobre la calidad de vida en España según la encuesta nacional de salud de 2017<sup>1</sup>. En el informe sobre defunciones de 2018 se sitúa como primera causa de mortalidad global (29,7% del total), por encima del cáncer (27,5%) y enfermedades respiratorias (11.4%)<sup>2</sup>.

Los avances en cardiología han mejorado la asistencia al enfermo cardiovascular<sup>3</sup>, logrando un descenso de la mortalidad cardiovascular del 12.8% en Europa occidental<sup>4</sup>. Las “Unidades Coronarias”, especializadas en el manejo de pacientes cardiopatas agudos han sido fundamentales en esta mejora<sup>5</sup>. Las primeras de estas unidades surgieron en la década de 1960, enfocadas en el manejo del infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>6,7</sup>. En España, la primera UCI general se creó en 1966 en la Clínica de la Concepción de Madrid, y en 1969 la primera unidad coronaria en el Hospital de Santa Cruz y San Pablo de Barcelona. Estas unidades demostraron grandes resultados disminuyendo la mortalidad hasta un 20% del IAM<sup>8</sup>, y permitieron la investigación y desarrollo de la cardiología. Las actuales unidades coronarias han evolucionado del concepto inicial enfocado en el IAM a un concepto de atención integral al paciente con patología cardiovascular aguda, las actuales “unidades de cuidados intensivos cardiológicos”<sup>9</sup>.

### 1.1.2 Características y necesidades del paciente en UCIC

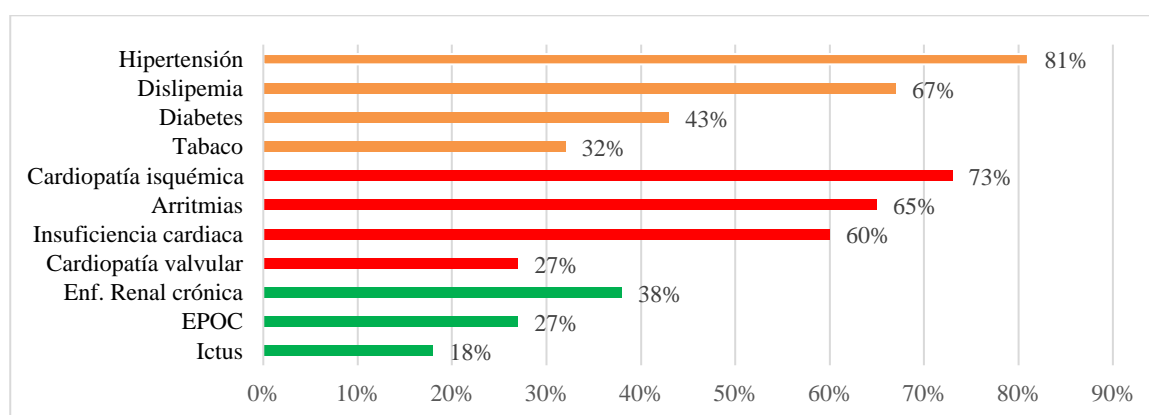
#### 1.1.2.1 *Del síndrome coronario agudo a la parada cardiaca recuperada*

El enfoque integrador de las UCICs las ha convertido en verdaderas UCIs al conllevar un aumento global de la severidad de la patología y necesidades de cuidados<sup>10,11</sup>. Estudios realizados sobre la evolución del perfil clínico de los pacientes en UCICs durante los últimos

20 años confirman mayor severidad de la patología, uso de ventilación mecánica (0% al 10%), acceso vascular central (10% al 20-25%) y aumento de ingresos y comorbilidades no cardiológicos<sup>10</sup>.

Estudios sobre el perfil clínico actual en UCICs muestran una edad media sobre los 65 años, mayor proporción de varones y alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV)<sup>12-14</sup> (Figura 1). Los motivos de ingreso se repartieron en médicos (70%) o procedimientos (26%), siendo los diagnósticos más frecuentes: IAM (25-31%), arritmias (20%), insuficiencia cardiaca (18%), insuficiencia respiratoria (16-30%), sepsis (5-7%), fallo renal (5%) y parada cardio-respiratoria (2%). Durante el ingreso el 20% precisaron ventilación mecánica invasiva (VMI) y el 20% ventilación mecánica no invasiva (VMNI), con una mediana de estancia 2 días y 6.6% de mortalidad<sup>13</sup>.

**Figura 1. UCIC: FRCV y comorbilidades (*J Am Coll Cardiol* 2017;69:1999–2007).**



Código de colores: naranja para factores de riesgo cardiovascular; rojo para comorbilidad cardiológica; color verde para otras comorbilidades. Abreviaturas: EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los estudios comparativos entre UCICs y UCIs reflejaron que los pacientes ingresados en UCICs fueron mayores (70,5 vs 66,2 años), mayor proporción de varones y prevalencia de FRCV y cardiopatías (78,6% vs 10,8%). Las comorbilidades no cardiológicas fueron más prevalentes en UCI (21,4% vs 89,2%), así como la severidad global, estancia hospitalaria y mortalidad (9,3% vs 21,6%)<sup>14</sup>.

Muchos de los avances en el paciente cardiológico agudo han sido posibles gracias a los avances en las UCICs, entre los que destacan la capacidad de vigilancia-monitorización continua y el soporte respiratorio y hemodinámico. La gran cantidad de fármacos, material y dispositivos específicos del cuidado del paciente crítico contribuyen a la complejidad del manejo de los pacientes ingresados en estas unidades.

### 1.1.2.2 Vigilancia hemodinámica y capacidad diagnóstica-terapéutica

La necesidad de vigilancia y monitorización es uno de los pilares del cuidado del paciente crítico, esencial en los enfermos cardiopatas<sup>15</sup>. Entre las herramientas básicas en las UCICs (tabla 1) se encuentran el registro continuo del ritmo cardiaco por electrocardiograma (ECG) lo que fue imprescindible en el éxito inicial de las unidades coronarias<sup>8</sup>, el registro de la tensión arterial, la medición de presiones intracardiacas y gasto cardiaco con catéteres especializados.

**Tabla 1. Ejemplos de equipamiento diagnóstico en UCIC.**

Monitorización: ECG, tensión arterial, frecuencia respiratoria, pulsioximetría.
Ecógrafo para realización de ecocardiograma transtorácico/transesofágico.
Ecógrafo con sonda vascular para la canalización de vías venosas/arteriales.
Catéter de Swan-Ganz y monitor de gasto cardiaco continuo.
Equipo de rayos X portátil.
Analizador de gases en sangre.
Monitorización de nivel de consciencia (ej. BIS)
Interrogadores de dispositivos cardiacos implantables (marcapasos/DAI)

*BIS: "Biospectral index"; DAI: Desfibrilador automático implantable..*

Las unidades de cuidados críticos proporcionan un escenario ideal para la realización de técnicas diagnósticas-terapéuticas. Existe un amplio arsenal procedimientos que necesitan de la monitorización y soporte que aportan las UCICs (tabla 2).

**Tabla 2. Ejemplos de equipamiento terapéutico en UCICs.**

1. Monitor/Desfibrilador manual para cardioversión eléctrica.
2. Marcapasos transcutáneo / transitorio endovenoso.
3. Ventilación mecánica no invasiva o invasiva
4. Dispositivos de terapia continua de depuración extrarrenal
5. Sistema de hipotermia terapéutica.
6. Soporte mecánico: Balón intraórtico, ECMO, Levitronix Centrimag®, Impella CP®.

*ECMO: "Extracorporeal membrane oxygenation".*

Las UCICs son fundamentales también como escenario para la realización de procedimientos. Además, la cardiología invasiva ha experimentado un desarrollo enorme y ciertos procedimientos requieren monitorización estrecha tras el procedimiento por el riesgo de complicaciones o cuidados, como tras el implante percutáneo de prótesis valvulares.

#### *1.1.2.3 Avances en el paciente cardiópata crítico*

El mejor entendimiento de la fisiopatología cardíaca y el desarrollo de múltiples procedimientos diagnósticos/terapéuticos han ampliado el número de pacientes candidatos a recibir cuidados en UCICs<sup>11,13,16,17</sup>. En la actualidad, además de la monitorización hemodinámica y ECG, estas unidades son de gran utilidad en diversas cardiopatías:

- Insuficiencia cardíaca y/o shock cardiogénico: Soporte inotrópico y circulatorio mecánico<sup>18</sup> (puente a recuperación/trasplante<sup>19</sup> o destino<sup>20</sup>) y soporte respiratorio con intubación oro-traqueal (IOT) y VMI o VMNI<sup>21</sup>.
- Parada cardio-respiratoria (PCR): Soporte inotrópico y circulatorio mecánico, IOT y VMI, y medidas contra la encefalopatía hipóxica como la hipotermia terapéutica<sup>22,23</sup>.

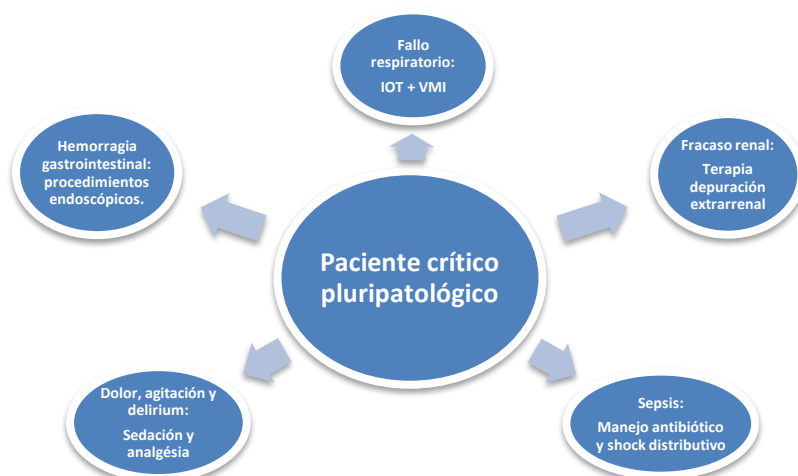


- Bradiarritmias: Implante de marcapasos transitorio endovenoso si inestabilidad y posibilidad de soporte con inotrópicos o soporte mecánico circulatorio.
- Taquiarritmias y tormenta arrítmica: Sedación profunda e IOT y VMI, sobre-estimulación con marcapasos y soporte circulatorio puente a ablación<sup>24</sup> o trasplante.
- Tromboembolismo pulmonar agudo: Reperusión con fibrinólisis/trombectomía en caso de inestabilización, además de soporte inotrópico o/y circulatorio mecanico<sup>25</sup>.

#### 1.1.2.4 Comorbilidad no cardiológica

Durante los últimos años los estudios realizados en UCICs han confirmado el aumento de comorbilidades no cardiológicas como el delirium, hepatopatía, ictus o infecciones<sup>10</sup>. Hasta el 50% de los pacientes presentan shock séptico (16%), fracaso renal (30%) o insuficiencia respiratoria (30%) durante el ingreso, siendo predictores de mayor estancia y mortalidad<sup>13</sup>. El envejecimiento progresivo de la población y la mayor prevalencia de comorbilidades condicionan mayor vulnerabilidad a complicaciones y fracaso-futilidad de los procedimientos en UCI/UCICs<sup>13,26–28</sup>. La presencia de comorbilidad no cardiológica implica el aprendizaje de técnicas y equipamiento ajenas al ámbito cardiológico, entre ellas la sedación y analgesia<sup>17</sup>; básico en el paciente crítico donde es necesaria prácticamente en el 100% de los pacientes.

**Figura 2. Paciente pluripatológico: complejidad del manejo en UCI/UCICs.**



### 1.1.2.5 Sedación y analgesia en UCIC

La utilización de medicación sedante y/o analgésica está ampliamente extendida en UCIs<sup>29</sup>. La indicación de este tipo de medicación es variada pero responde a unas necesidades básicas: control de la ansiedad y agitación, paliar el dolor causado por la enfermedad de base o procedimientos, sedación durante procedimientos, durante la VMI/VMNI y la prevención/tratamiento del delirium. Así pues, las indicaciones para el uso de sedantes/analgésicos podrían agruparse en 3 grupos solapados entre sí (Figura 3): soporte ventilatorio mecánico, realización de procedimientos y tratamiento/prevención de la “tríada del paciente crítico”<sup>30</sup>. La triada del paciente crítico, constituida por el dolor, agitación y delirium, engloba prácticamente a las otras dos y agrupa a la mayoría de indicaciones de sedación y/o analgesia en pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos como las UCICs.

**Figura 3: Indicaciones de sedo-analgesia en unidades de críticos.**



En las UCICs, el médico cardiólogo se ha visto obligado a manejar la medicación sedante-analgésica cuyo uso estaba previamente restringido a médicos anestesistas en quirófanos o unidades de cuidados postquirúrgicos o intensivistas en UCIs.

La triada del paciente crítico presenta una altísima prevalencia también en las UCICs, prácticamente en el 100% de los pacientes, resultado de combinar patología de gran gravedad y el uso frecuente de técnicas invasivas<sup>31</sup>. En las UCICs, el soporte respiratorio con VMNI o VMI es muy frecuente (hasta el 20% respectivamente) y hasta el 26% de los ingresos en estas unidades son para la realización de procedimientos<sup>13</sup>.

Entre las familias farmacológicas más utilizadas para la sedación y analgesia en unidades de críticos encontramos las benzodiacepinas, opiáceos, propofol, antipsicóticos típicos/atípicos y más recientemente la dexmedetomidina. El uso de estos fármacos requiere de un conocimiento de su farmacología (indicaciones, posología, efectos adversos e interacciones), y las medidas de soporte y monitorización necesarias con uso. El fármaco agonista alfa-2 dexmedetomidina ha surgido en UCIs y UCICs como una atractiva alternativa por sus efectos sedantes y analgésicos<sup>32</sup>, demostrando su utilidad en el paciente crítico y está recomendado en las guías de práctica clínica para el manejo de la tríada del paciente crítico<sup>33</sup>.

En el siguiente apartado revisaremos en profundidad la sedación y analgesia en cada componente de la tríada del paciente crítico, principal indicación de uso de medicación sedante-analgésica en UCICs<sup>31</sup>. El papel de la dexmedetomidina se revisará en el apartado dedicado a este fármaco.

## 1.2 SEDACIÓN Y ANALGESIA EN EL PACIENTE CRÍTICO

### 1.2.1 Tríada de las unidades de cuidados críticos

La necesidad de sedación o analgesia en el paciente crítico es una realidad que alcanza casi la totalidad de los pacientes ingresados en estas unidades. En la mayor parte de los casos, directa o indirectamente, se debe a la aparición de algunos de los componentes de la tríada del paciente crítico: dolor, agitación o delirium<sup>30</sup>. La mayoría de los pacientes ingresados sufren en algún momento alguno de estos componentes, siendo fundamental la sedación y/o analgesia para su tratamiento: hasta el 50% de los pacientes van a sufrir dolor en grado moderado-severo y el 20% de los pacientes van a presentar delirium (hasta el 80% bajo VMI).

La sedación del paciente crítico ha evolucionado sustancialmente en las últimas décadas. En la actualidad, existe consenso acerca del beneficio de niveles de sedación más ligeros, buscando la mínima sedación posible, asociado a la reducción de la estancia en UCI y número de días bajo VMI<sup>34,35</sup>, lo que se ha confirmado también en el ámbito de las UCICs<sup>36</sup>. Los fármacos sedantes más utilizados han sido las benzodiacepinas y el propofol, sumándose más recientemente la dexmedetomidina. El control estricto del dolor y delirium es fundamental, por lo que se recomienda asociar siempre analgesia al uso de medicación sedación<sup>33</sup>.

Los fármacos analgésicos más utilizados en UCI son los fármacos opiáceos, los más frecuentes fentanilo, remifentanilo y la morfina<sup>37</sup>. Se recomienda el uso de estos fármacos junto a otros analgésicos, permitiendo reducir la dosis necesaria y evitando un mayor tiempo de IOT y VMI<sup>38</sup>. En la siguiente tabla se muestran los principales agentes sedantes y analgésicos en UCI.

**Tabla 3. Agentes sedantes y analgésicos más habituales en unidades de críticos.**

Fármaco	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Ventajas	Efectos adversos
<b>Morfina</b> (analgésico, opiáceo)	Agonista de receptores $\mu$ , $\kappa$ y $\delta$	Vida media: 3-7h Metabolitos activos tras glucuronidación hepática. Excreción renal.	Rápido inicio de acción Efecto anti-disnea Efecto ansiolítico	Hipotensión y prurito por liberación de histamina. Acumulación de metabolitos si IR. Depresión respiratoria y de la motilidad GI
<b>Fentanilo</b> (analgésico, opiáceo)	Agonista de receptores $\mu$ , $\kappa$ y $\delta$	Vida media: 1,5-6h Metabolismo por oxidación hepática.	Mecanismo rápido de inicio y fin de acción	Acumulación con uso prolongado (solubilidad en lípidos). Rigidez muscular. Depresión respiratoria y disminución de motilidad GI.
<b>Haloperidol</b> (antipsicótico, sedante)	Antagonismo sobre receptores D2 y GABA	Vida media: 14-26h	Mínimo efecto HD o respiratorio. Efectos antieméticos.	Efecto extrapiramidal. Síndrome neuroléptico maligno. Riesgo de prolongación QT y TdP.
<b>Quetiapina</b> (antipsicótico, sedante)	Antagonismo de receptores D2 y 5HT-2	Vida media: 6 h Aclaramiento hepático Metabolitos activos durante 12 horas.	Mínimo efecto HD o respiratorio. Menor riesgo de prolongación QT.	Aumento de TAS y TAD.
<b>Propofol</b> (sedante)	Activación receptores GABA	Vida media: 30-60 minutos Aclaramiento hepático	Titulación fácil Rápido inicio y fin de acción Menor tiempo de VM y estancia en UCI	Hipotensión, bradicardia y descenso del gasto cardiaco. Hipertrigliceridemia Síndrome de infusión por propofol
<b>Midazolam</b> (sedante)	BZD, activador receptores GABA.	Vida media: 3-11h Oxidación hepática y excreción renal de metabolitos activos.	Mínimos efectos HD. Acción ansiolítica, hipnótica y efecto anticonvulsivante.	Acumulación de metabolitos activos con uso prolongado. Alto riesgo de delirium. Depresión respiratoria. Mayor tiempo de VM y estancia en UCI.
<b>Lorazepam</b> (sedante)	BZD, activador receptores GABA.	Vida media: 8-15h Glucuronidación hepática	Mínimos efectos HD. No metabolitos activos.	Inicio lento de acción Alto riesgo de delirium. Depresión respiratoria Mayor tiempo de VM y estancia en UCI.
<b>Dexmedetomidina</b> (sedante, analgésico)	Agonista alfa-2 adrenérgico	Vida media 2h Glucuronidación e hidroxilación hepática	Efecto analgésico y ansiolítico, no depresión respiratoria. Menor delirium y tiempo de VM	Bradicardia e hipotensión

Abreviaturas: IR: Insuficiencia renal; GI: Gastrointestinal; GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico; 5HT-2: 5-hidroxitriptamina 2; D2: Dopaminérgico-2; HD: Hemodinámico; UCI: Unidades de cuidados intensivos; VM: Ventilación mecánica; TdP: "Torsades de pointes"; SNC: Sistema nervioso central; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; BZD: Benzodiacepinas.

## 1.2.2 Dolor en el enfermo crítico

### 1.2.2.1 *Concepto*

El dolor se define como una experiencial sensorial y emocional desagradable asociada a un daño corporal real o potencial<sup>39</sup>. La caracterización del dolor es complejo, existiendo diferentes patrones temporales (agudo, subagudo o crónico), distintos tipos según el mecanismo fisiopatológico (somático, visceral o neuropático) y enormes diferencias interindividuales en su tolerabilidad con un importante componente subjetivo en su percepción.

### 1.2.2.2 *Epidemiología y factores de riesgo*

El dolor está presente en la mayoría de los pacientes durante el ingreso hospitalario, especialmente en UCIs, tanto por la severidad de la patología como por el uso de procedimientos. Más del 50% de los pacientes en UCI refieren haber sufrido dolor significativo, bien durante procedimientos<sup>40</sup> o en reposo<sup>41</sup>. Se han descrito factores potenciadores del dolor en UCI (aumento del tiempo entre dolor y analgesia, mayor dolor del esperado o estancia prolongada<sup>42</sup>) y también se han identificado variables predictoras de su aparición: menor edad, dependencia previa, comorbilidades o expectativa de baja calidad de vida<sup>43</sup>. En post-operados cardiacos, la ansiedad o depresión se asociaron a más dolor<sup>44</sup>. Además, procedimientos específicos se han asociado a mayor frecuencia de dolor: cateterización arterial-venosa, retirada tubo torácico, extracción de drenajes, IOT, extubación o colocación de sonda nasogástrica<sup>45,46</sup>.

### 1.2.2.3 *Diagnóstico*

El método más fiable de diagnóstico es la propia manifestación de dolor por el paciente. En pacientes colaboradores está recomendado el uso de escalas diagnósticas validadas,

existiendo escalas visuales o de descripción verbal<sup>47</sup>, entre las más utilizadas la “Escala Visual Analógica”(EVA)<sup>48</sup> (Figura 3) que ha demostrado facilitar el control y vigilancia del dolor.

**Figura 3. Ejemplo de escala visual analógica (EVA).**



En pacientes no colaboradores se recomiendan escalas que registren signos clínicos, entre las que se recomiendan<sup>33,49</sup>: BPS/BPS-NI (“Behavioral Pain Scale in intubated and nonintubated patients”) validada en castellano<sup>50</sup> y la escala CPOT (“Critical-Care Pain Observation Tool”)<sup>51</sup>. Se ha propuesto el uso signos vitales (frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de O<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub>) aunque no se consideran validos y solo son útiles como indicadores para implementar alguna de las escalas<sup>33</sup>.

#### *1.2.2.4 Consecuencias clínicas y tratamiento*

El sufrimiento de dolor se asocia a efectos clínicos negativos: inestabilidad hemodinámica, peor situación respiratoria e inmunosupresión que condiciona mayor prevalencia de cuadros infecciosos<sup>52</sup>. Se ha relacionado también con mayor incidencia de delirium, mortalidad, estancia hospitalaria y deterioro cognitivo<sup>53</sup>. El uso de escalas diagnósticas y la mejoría en su manejo ha mostrado mejorar el pronóstico en pacientes de UCI<sup>54</sup>.

Según las guías de práctica clínica se deben implementar medidas no farmacológicas y farmacológicas<sup>33</sup>. Se han descrito beneficiosas terapias como la aplicación de masajes<sup>55</sup>, música ambiente<sup>56</sup>, frio local<sup>57</sup>, movilización precoz o tratamiento postural. Las medidas farmacológicas se basan en el uso de analgésicos, principalmente opiáceos. A pesar de un buen

perfil de seguridad, se asocian a efectos secundarios preocupantes: mayor delirium, depresión respiratoria, íleo e inmunosupresión. Por ello se recomienda la “analgesia multimodal”, combinando varios fármacos analgésicos, lo que ha demostrado beneficio en cuidados perioperatorios<sup>58</sup>. En UCI, el uso asociado de acetaminofeno, ketamina y fármacos como gabapentina, carbamacepina y pregabalina han demostrado utilidad. La lidocaína no está recomendada y no se recomienda el uso rutinario de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) dado el beneficio limitado y potenciales efectos adversos<sup>33</sup>.

El uso de protocolos establecidos de prevención de dolor en el ámbito postoperatorio, permite anticiparse y mejorar su control, reduciendo el uso de opiáceos, medicación sedante y los tiempos de VMI, estancia en UCI y dolor sufrido<sup>59-62</sup>.



### 1.2.3 Agitación en el paciente crítico

#### 1.2.3.1 *Concepto y epidemiología*

La agitación se define como un desorden psicomotor caracterizado por un incremento de la actividad motora y psíquica que se acompaña de la pérdida de control y desorganización del pensamiento<sup>63</sup>. Los conceptos de delirium y agitación no son sinónimos, y aunque se confunde frecuentemente con el delirium hiperactivo, la agitación puede cursar sin inatención ni desorganización del pensamiento. Se ha descrito una relación entre agitación y el delirium, pudiendo corresponder a distintas manifestaciones del daño neuronal<sup>64</sup>. Su incidencia es muy frecuente en UCIs y unidades de cuidados post-operatorios, aunque ha sido poco estudiada<sup>65</sup>, descrita desde el 50%<sup>66</sup> hasta el 92%<sup>67</sup> de los pacientes. Las discordancias y la escasez de evidencia se deben en gran parte a la heterogeneidad en su definición.

#### 1.2.3.2 *Implicaciones clínicas y factores de riesgo*

Se han descrito numerosos factores predisponentes y precipitantes de la agitación. Entre los factores predictores se encuentran el abuso previo de alcohol, uso de sedantes, fiebre, alteraciones hidroelectrolíticas o el uso de drogas psicoactivas<sup>66</sup>. Entre los precipitantes se encuentran el sufrimiento de dolor moderado-severo, el delirium o el cese del hábito tabáquico<sup>68</sup>. Las medidas restrictivas físicas, la hipoxemia, la VMI y el sondaje urinario también se han asociado a su incidencia<sup>67</sup>.

La agitación se ha asociado también a efectos clínicos negativos como mayor prevalencia de infecciones nosocomiales y mayor estancia en UCI y hospitalaria<sup>69</sup>. Estudios realizados en UCIs la asocian a mayor riesgo de extubación (16,5% vs 1,7%), retirada accidental de acceso vascular (15,9 vs 1,2%)<sup>66</sup> y mayor tiempo bajo VMI<sup>66,68</sup>.

### 1.2.3.3 Diagnóstico

Se recomienda un diagnóstico precoz mediante el uso de escalas validadas. Entre las más utilizadas la “*Richmond Agitation-Sedation Scale*” (RASS, Escala de Agitación y Sedación de Richmond)<sup>70</sup> y la “*Sedation-Agitation Scale*” (SAS, Escala de Agitación y Sedación de Riker)<sup>71</sup>. En el anexo 1 se muestran ambas escalas traducidas al castellano. En pacientes no colaboradores, por ejemplo bajo sedación profunda o relajación neuromuscular, se necesitan otros métodos de monitorización como el “*Bispectral index*” (BIS)<sup>72</sup>.

### 1.2.3.4 Tratamiento

Entre las medidas no farmacológicas se recomienda la orientación del paciente, el manejo adecuado del dolor y favorecer el sueño y descanso<sup>73</sup>. Otras medidas recomendadas, aunque sin evidencia, son la retirada precoz de catéteres, evitar la sujeción física, la sobrededación, el acompañamiento y el entrenamiento de enfermería.

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de sedantes (benzodiacepinas, propofol y dexmedetomidina) que buscan un efecto ansiolítico y reducir el exceso de actividad. Aunque la evidencia es escasa, las recomendaciones según las guías es buscar un nivel de sedación ligero asociado a menor tiempo de VMI<sup>74</sup> y traqueostomía<sup>75</sup>. El propofol en comparación con benzodiacepinas parece disminuir el tiempo hasta extubación y necesita menos tiempo hasta alcanzar el nivel de sedación deseado<sup>76</sup>. El uso de despertares periódicos en pacientes bajo VMI<sup>77</sup> con reajuste periódico de la sedación y el uso de fármacos coadyuvantes como la dexmedetomidina, se asocian a la reducción del uso fármacos sedantes<sup>78</sup>.

## 1.2.4 Delirium en el paciente crítico

### 1.2.4.1 *Concepto*

El delirium o síndrome confusional agudo se define por la alteración aguda del nivel de conciencia y capacidad cognitiva, de curso fluctuante y causa multifactorial. Se acompaña frecuentemente de disfunción de la memoria a corto plazo, alteración de la capacidad de atención y presencia de desorientación<sup>79</sup>. El delirium presenta una alta prevalencia en el paciente hospitalizado, especialmente en UCIs. Las consecuencias negativas sobre el pronóstico, el mayor coste y una mayor duración de la estancia hospitalaria justifican los esfuerzos en conocer su fisiopatología y su correcto diagnóstico, prevención y tratamiento.

### 1.2.4.2 *Fisiopatología*

La fisiopatología no es aun totalmente conocida. Se considera una forma de disfunción cerebral aguda secundaria a agentes lesivos sobre el nivel del sistema nervioso central (SNC). Se ha descrito durante el ingreso por múltiples patologías y en casos de intoxicación o privación de sustancias<sup>80</sup>. Existen varias hipótesis sobre el substrato biológico<sup>81</sup>:

- **Envejecimiento:** Conlleva una disminución de la reserva fisiológica cerebral y mayor vulnerabilidad. El deterioro cognitivo se asocia a mayor incidencia de delirium<sup>82</sup>.
- **Estado inflamatorio:** Se asocia a la aparición de delirium. La alteración de la barrera hematoencefálica (interferón, citoquinas) provoca isquemia y apoptosis neuronal<sup>83,84</sup>.
- **Estado oxidativo:** El metabolismo oxidativo posee un papel esencial en el daño celular neuronal, siendo el SNC muy susceptible por su baja capacidad antioxidante.

- **Alteración neuroendocrina:** La activación por estrés del sistema nervioso simpático (SNS) y el eje adrenocortico-pituitario-hipotalámico, libera cortisol y catecolaminas, asociado al daño del SNC<sup>85</sup>. Los corticoides se asocian a mayor incidencia de delirium<sup>86</sup>.
- **Sueño y ciclos circadianos:** Su alteración se asocia al delirium<sup>87</sup>. Regulados por la melatonina, influye en el sistema inmune, temperatura, metabolismo y el sueño.

El daño neurológico, en la mayoría de casos multifactorial, altera la liberación y el efecto de los neurotransmisores en el SNC provocando una deficiencia colinérgica cortical, aumento de actividad dopaminérgica y alteración de la actividad serotoninérgica, histaminérgica y del sistema GABA (ácido gamma-aminobutírico)<sup>88</sup>. La reducción de la interconectividad funcional cerebral explicaría el deterioro de la atención y consciencia que caracteriza al delirium.

#### *1.2.4.3 Epidemiología y factores de riesgo*

La prevalencia del delirium la población general es reducida, del 1-2%<sup>89</sup>. El ingreso hospitalario supone un aumento hasta el 14-24%, 56% si se prolonga la estancia<sup>90</sup> y del 85% en situación terminal. En cirugías de alto riesgo como cirugía cardíaca se han descrito incidencias desde el 5,8% al 45,8%<sup>91</sup>. El envejecimiento y las comorbilidades suponen un aumento del riesgo de ingreso y por lo tanto de delirium. En España la prevalencia global es algo inferior a otros países, en torno al 2,5% en un estudio sobre su prevalencia durante el ingreso en servicios de medicina interna<sup>92</sup>. En otro estudio español en pacientes ingresados y posterior traslado a unidades de convalecencia geriátrica la incidencia aumentó hasta el 22%<sup>93</sup>.

Se han identificado factores de riesgo para su aparición como la edad, deterioro cognitivo, antecedentes psiquiátricos, dependencia, género masculino, alteraciones metabólicas, comorbilidad y abuso de alcohol<sup>94,95</sup>. Entre factores precipitantes encontramos la realización de cirugía, fármacos sedantes, infecciones, anemia o patología de gravedad.

Diversos estudios han confirmado una alta prevalencia en UCIs, del 32% en un estudio internacional<sup>96</sup>. Las UCIs son un escenario propicio para el delirium por la existencia de múltiples factores predisponentes y precipitantes: patología de gravedad, dolor y agitación y el uso de sedantes-analgésicos<sup>97</sup>. En UCIs los factores de riesgo más frecuentes fueron la edad, gravedad de la patología y las comorbilidades. La incidencia de delirium bajo soporte con VMI (hasta del 80%)<sup>98</sup> fue significativamente superior con respecto aquellos sin VMI (20%)<sup>99</sup>.

#### 1.2.4.4 Diagnóstico y subtipos de delirium

La mayoría de estudios sobre la incidencia del delirium señalan que se encuentra infra-diagnosticado, únicamente el 30-40% son correctamente diagnosticados<sup>100</sup>. La rápida fluctuación del estado neurológico y el enmascaramiento del cuadro por la sedación dificultan el diagnóstico, además de los casos con variante hipoactiva del delirium<sup>101</sup>. En las UCIs el paciente suele estar sedado y no colaborador, por ejemplo bajo VMI, dificultando la expresividad del cuadro.

El “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V*”<sup>102</sup>(DSM-V; quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Sociedad Americana de Psiquiatría) recoge los criterios diagnóstico del delirium (Tabla 4).

**Tabla 4. Criterios diagnósticos según el manual DMS-V**

Criterios diagnósticos DSM-V
A. Alteración de la conciencia: disminución de la claridad con la que se percibe el medio y disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
B. Cambio en las funciones cognitivas (memoria, orientación, lenguaje) o alteración de la percepción no explicable por la existencia de demencia previa o en desarrollo.
C. Presentación en un período corto de tiempo (horas o días) y tendencia a fluctuar a lo largo del día.
D. Evidencia por anamnesis, exploración física o datos de laboratorio de que el trastorno está causado por una condición médica general.

En función de la actividad psicomotora y el nivel de consciencia se ha clasificado en varios subtipos<sup>103</sup>:

- Hiperactivo: Predomina la agitación y actividad motora.
- Hipoactivo: Predomina la inatención, alteración del pensamiento y disminución del nivel de conciencia.
- Mixto

El delirium se asocia generalmente a la variante hiperactiva, sin embargo son más frecuentes el subtipo hipoactivo y el mixto. En un estudio realizado en UCIs entre pacientes con delirium, el 35% presentaban el tipo hipoactivo, 64% de tipo mixto y 2% hiperactivo<sup>97</sup>. Estos últimos se han asociado a mayor morbilidad probablemente al estar más frecuentemente infra-diagnosticados<sup>104</sup>.

En UCIs se recomienda la búsqueda rutinaria del delirium mediante escalas diagnósticas. La detección precoz aporta múltiples beneficios, y su no utilización implica claramente su infradiagnóstico<sup>33</sup>. Entre las más utilizadas se encuentran la escala CAM-ICU (“Confusion Assessment Method for the ICU”)<sup>98</sup> y la escala ICDSC (“*Intensive Care Delirium Screening Checklist*”)<sup>105</sup>. En el Anexo 2 se muestran ambas traducidas al castellano. Para la aplicación de la escala CAM-ICU es necesario valorar el estado de sedación mediante la escala RASS o SAS, que permite diferenciar el subtipo de delirium.

#### 1.2.4.5 Impacto clínico y pronóstico

La aparición de delirium se asocia a mayor mortalidad<sup>106–109</sup>, especialmente bajo soporte con VMI<sup>109</sup>; así como mayor duración del ingreso en UCI y estancia hospitalaria<sup>31,79,106,110–114</sup>. El delirium supone un impedimento comunicativo que genera estrés al paciente y familiares<sup>111</sup>.

La mayor duración del ingreso, incidencia de complicaciones y mayor morbilidad explican que el delirium se asocie a un aumento de los costes de la estancia en UCI<sup>110,115</sup>.

La asociación entre delirium y mayor morbi-mortalidad es un tema controvertido. El delirium se ha asociado independientemente a mayor mortalidad por la afectación neurológica y las complicaciones derivadas, mayor grado de dependencia y deterioro cognitivo tras el alta<sup>116</sup>. Sin embargo, la presencia más frecuente en estos pacientes de comorbilidades y mayor gravedad de la patología condicionan un mayor riesgo de delirium, lo que explicaría per se una mayor mortalidad e ingresos más prolongados.

#### *1.2.4.6 Prevención del delirium*

Según las recomendaciones actuales la base de la prevención del delirium son las medidas no farmacológicas: promoción del sueño, acompañamiento, orientación, consuelo verbal, hidratación, evitar procedimientos, luz natural...<sup>33</sup> Evitar la desorientación temporo-espacial, la movilización temprana y evitar el aislamiento sensorial con gafas y audífonos reduce la incidencia de delirium<sup>117</sup>. La terapia ocupacional, rehabilitación, movilización y la higiene del sueño reducen su incidencia<sup>118,119</sup>.

Entre las medidas farmacológicas, lo primero es evitar la sobredosificación y la sedación no justificada<sup>120,121</sup>, factor de riesgo conocido con las benzodiacepinas<sup>122</sup>. Los fármacos más utilizados para la profilaxis del delirium son los antipsicóticos como haloperidol<sup>123</sup> o risperidona<sup>124</sup>, que demostraron reducir su incidencia aunque sin beneficio clínico. En un meta-análisis<sup>125</sup> posterior con antipsicóticos en UCIs solo 1 de 5 estudios redujo su incidencia. La melatonina también parece reducir la incidencia de delirium aunque la evidencia es escasa<sup>126</sup>. Con esta evidencia, las guías no recomiendan la prevención farmacológica del delirium<sup>33</sup>, remarcando el riesgo proarrítmico con los antipsicóticos<sup>127</sup>. El uso de dexmedetomidina ha demostrado reducir la incidencia de delirium con respecto al uso de fármacos sedantes

habituales<sup>78,128</sup> y con su uso preventivo en UCIs<sup>129</sup>. Profundizaremos en este aspecto en el apartado dedicado a este fármaco.

#### 1.2.4.7 Tratamiento

Se recomienda actuar sobre factores precipitantes reversibles como medicación, infecciones o alteraciones electrolíticas<sup>130</sup>, e instaurar medidas no farmacológicas: higiene del sueño, movilización y orientación. En el subtipo hiperactivo es frecuente el uso de medidas de restricción físicas. Los protocolos o estrategias multimodales no farmacológicas han demostrado reducir la duración del delirium<sup>131</sup>, estancia en UCI<sup>132</sup> e incluso mortalidad<sup>133</sup>.

El tratamiento farmacológico debe considerarse tras fracasar las medidas no farmacológicas, o si el comportamiento del paciente supone un daño para si mismo u otros<sup>33</sup>. Esta restricción inicial se justifica por la escasa evidencia de beneficio con el tratamiento farmacológico, incluido en UCIs<sup>134</sup>. Lo primero debe ser ajustar la sedación y evitar fármacos con mayor riesgo como benzodiacepinas<sup>122,135</sup>. Debe evitarse el uso exclusivo de sedantes ya que enmascaran el delirium y asegurar el manejo del dolor. En función del grado de agitación:

- Delirium hipoactivo: No existen recomendaciones específicas, siendo fundamentales las medidas no farmacológicas. Existe únicamente un estudio en que la quetiapina redujo la duración del cuadro<sup>136</sup>.
- Delirium hiperactivo: No se recomienda el uso rutinario de antipsicóticos, solo en caso de agitación. Se recomienda evitar las benzodiacepinas y potenciar el uso de antipsicóticos, opiáceos o dexmedetomidina<sup>33</sup>. Ensayos clínicos con haloperidol<sup>134,137</sup>, quetiapina<sup>138</sup> u olanzapina<sup>139</sup> no redujeron el delirium, tiempos de VMI, estancia hospitalaria o mortalidad. La dexmedetomidina se verá en su apartado correspondiente.



### 1.2.5 Sedación-analgesia en UCICs

El uso de medicación sedante o analgésica forma parte de la rutina habitual de las unidades de cuidados críticos y por tanto de las UCICs<sup>29</sup>. Sin embargo, las recomendaciones de manejo y la mayoría de la evidencia científica sobre estos fármacos proviene de estudios realizados en UCIs generales y otros grupos de pacientes fuera de la patología cardiovascular.

En este apartado profundizaremos en la principal indicación del uso de estos fármacos en el escenario clínico de las UCICs, la tríada del paciente crítico, y abordaremos las particularidades de la sedación-analgesia en las cardiopatías más prevalentes.

#### *1.2.5.1 Dolor en el paciente crítico cardiológico*

Los pacientes ingresados en UCICs son especialmente vulnerables por la alta prevalencia de factores predisponentes-precipitantes y procedimientos invasivos: monitorización de tensión arterial invasiva, accesos vasculares centrales, IOT y VMI, etc. Procedimientos más específicos de las UCICs, como el implante de marcapasos o el uso soporte circulatorio mecánico, son procedimientos sumamente invasivos y con alto riesgo de ocasionar dolor. No existen recomendaciones con respecto al diagnóstico o tratamiento en UCICs, y no se han validado escalas diagnósticas. Las más utilizadas en pacientes colaboradores son la escala EVA<sup>48</sup> y en no colaboradores las escalas BPS<sup>140</sup> y CPOT<sup>51</sup>, estas sí validadas en post-operados cardíacos.

En cuanto al tratamiento no se han realizado estudios en UCICs. En post-operados cardíacos el uso de masajes<sup>141</sup>, música<sup>142</sup> o frío local<sup>57</sup> han demostrado cierto beneficio. Los fármacos más utilizados son los opiáceos, y son útiles como coadyuvantes el acetaminofeno<sup>143</sup> y la pregabalina<sup>144</sup>. La lidocaína no mostró beneficio<sup>145</sup> y los AINEs no se recomiendan, aunque se asociaron a un descenso de opiáceos<sup>146</sup>. El uso de protocolos de seguimiento, diagnóstico y tratamiento del dolor en UCICs han demostrado reducir el tiempo de VMI y sedación, aunque sin reducir estancia hospitalaria o mortalidad<sup>36</sup>.

### 1.2.5.2 *Agitación en el paciente crítico cardiológico*

La agitación es frecuente en UCICs, aunque no existen estudios sobre su incidencia. Hasta el momento tampoco se han realizado estudios que hayan analizado las repercusiones clínicas o pronósticas, ni tampoco las estrategias preventivas o terapéuticas en estos pacientes. Se recomienda como en UCIs<sup>33</sup> alcanzar un nivel de sedación ligero y evitar benzodiacepinas priorizando el propofol, lo que reduce tiempo de VMI en post-operados cardiacos<sup>147</sup>.

### 1.2.5.3 *Delirium en el paciente crítico cardiológico*

La población cardiópata presenta mayor riesgo de delirium durante el ingreso hospitalario. En España, en un estudio de pacientes ingresados en cardiología se registró una incidencia del 17.2%<sup>148</sup>. Su incidencia en las UCICs se ha analizado en múltiples estudios<sup>106,114,149,150</sup>, resultando desde el 8%<sup>106</sup> hasta el 20%<sup>114</sup> de los pacientes. El delirium es probablemente la patología neurológica más prevalente en UCICs, lo que se justifica por el uso frecuente de VMI y de medicación sedante y analgesica<sup>14</sup>. En estudios comparativos entre UCICs y UCIs, los pacientes con delirium presentaban unas características basales similares<sup>31</sup>, compartiendo los mismos factores precipitantes<sup>151</sup>: procedimientos invasivos, medicación sedante como benzodiacepinas y gran gravedad de la patología. Existen varios factores de los pacientes ingresados en UCICs que aportan un riesgo añadido de delirium, como la propia patología cardiovascular:

- Insuficiencia cardiaca: Se asocia a mayor riesgo de delirium, 1 de 3 pacientes, que se podría explicar por hipoperfusión cerebral o menor aclaramiento de la medicación<sup>152</sup>.
- TAVI (Implante valvular aórtico transcaterter): Asociado a mayor incidencia de delirium, lo que se explicaría por mayor prevalencia de eventos cerebrovasculares<sup>153</sup>.

- Parada cardio-respiratoria (PCR) recuperada: Frecuente entre los pacientes ingresados en las UCICs, se ha descrito una incidencia hasta del 100% tras PCR e hipotermia<sup>154</sup>.
- Fármacos cardiológicos: Se asocian a mayor incidencia de delirium el uso de fármacos como la procainamida<sup>155</sup>, amidoarona<sup>156</sup>, lidocaína<sup>157</sup>, metoprolol<sup>158</sup> o digoxina<sup>113</sup>.
- Inmovilidad: El uso de catéteres vasculares, sondaje, IOT, soporte circulatorio mecánico o marcapasos condicionan mayor inmovilidad, asociada al delirium<sup>151</sup>.

Al igual que en UCIs también se encuentra infradiagnosticado. Se recomienda el uso de escalas (CAM-ICU o ICDSC) para su screening y diagnóstico. En cuanto a las implicaciones clínicas, se ha asociado a mayor mortalidad a los 30 días y al año de seguimiento en post-operados cardiacos<sup>112</sup>. En los pocos estudios realizados específicamente en UCICs, el delirium se identificó como un predictor robusto de morbi-mortalidad (27% vs 3%), hasta 5 veces mayor<sup>114</sup>. En otro estudio en UCICs se asoció a mayor estancia hospitalaria (7,6 vs 5,6 días), mortalidad intrahospitalaria (17,1% vs 2,6%), a los 6 meses (54,9 vs 8,9%) y reingresos a los 6 meses (43,2% vs 24,8%)<sup>149</sup>.

En la prevención y tratamiento se recomienda el uso de medidas no farmacológicas, aunque terapias como la movilización precoz y rehabilitación física suponen un reto en el paciente cardiológico por su frecuente inmovilidad. No existe evidencia acerca del tratamiento farmacológico en estos pacientes, siguiendo las recomendaciones de las UCIs.

#### *1.2.5.4 Sedación y analgesia en las principales cardiopatías*

La enorme diversidad clínica entre las distintas cardiopatías implica una respuesta a la sedación o analgesia distinta en cada paciente. En este apartado profundizaremos en el uso de estos fármacos en las principales cardiopatías.

### Insuficiencia cardiaca aguda

La sedación se asocia frecuentemente a un deterioro del estado hemodinámico. Se recomienda la mínima sedación, asegurando el control del dolor y delirium<sup>29</sup>. Las benzodiacepinas son seguras<sup>159</sup> con mínimos efectos sobre presión arterial o inotropismo<sup>160</sup>, útiles en casos de inestabilidad hemodinámica y/o disfunción ventricular severa<sup>159</sup>. El propofol provoca mayor deterioro hemodinámico con efecto vasodilatador, simpaticolítico, bradicardizante y disminución del gasto cardiaco del 20%<sup>161,162</sup>, por lo que se debe usar con precaución en shock o disfunción ventricular de causa isquémica<sup>163</sup>. A pesar de ello, se recomienda priorizar el propofol o dexmedetomidina evitando el uso de benzodiacepinas al estar asociadas a mayor estancia y tiempo VMI.

La analgesia se realiza frecuentemente con opiáceos, fentanilo o morfina, seguros en estos pacientes. A pesar de su efecto bradicardizante, hipotensor, reductor de precarga y modulador del sistema autónomo, tienen un efecto neutro sobre el gasto cardiaco y reducen presiones de llenado del ventrículo izquierdo y consumo de oxígeno miocárdico<sup>161</sup>.

El uso de antipsicóticos no ha mostrado efectos globales deletéreos, sí hipotensión por el bloqueo de receptores alfa-1 adrenérgicos y taquicardia sinusal por el efecto anticolinérgico<sup>164</sup>. La quetiapina y el haloperidol son los más relacionados (<10%).

### Cardiopatía valvular

La evidencia de uso de estos fármacos es escasa y no permite la realización de recomendaciones en este subgrupo<sup>29</sup>. La sedación durante valvuloplastias o implantes valvulares percutáneos si que ha demostrado ser segura con benzodiacepinas. El propofol se ha asociado en pacientes con cardiopatía valvular aórtica y estenosis severa a mala tolerancia hemodinámica con hipotensión y reducción del gasto cardiaco<sup>165</sup>. La analgesia con opiáceos también parece ser segura. No existe contraindicación específica para el uso de antipsicóticos.

## Cardiopatía isquémica aguda

La recomendación es evitar el uso de sedantes asegurando la analgesia y la vigilancia de delirium<sup>29</sup>. Las benzodiacepinas no muestran efectos pro-isquémicos ni adversos sobre el árbol coronario<sup>166</sup>, incluso un aumento del flujo coronario y disminución del consumo de oxígeno<sup>161</sup>. El propofol parece reducir la post-carga y el consumo de oxígeno con efecto anti-isquémico<sup>167</sup>, aunque se ha descrito un efecto inotrópico negativo en estos pacientes<sup>161</sup>. Se debe valorar el uso de propofol o dexmedetomidina, aunque la presencia de disfunción ventricular apoyaría el uso inicial de benzodiacepinas.

La analgesia con opiáceos es segura, neutros sobre el flujo coronario y reducción del consumo de oxígeno. Alfentanilo es el único asociado a mayor isquemia<sup>168</sup>. En un estudio, el uso de morfina en IAM se asoció a mayor mortalidad<sup>169</sup>, lo que se explicó por disminuir la biodisponibilidad de antiagregantes como clopidogrel<sup>170</sup> o ticagrelor<sup>171</sup>; por lo que se recomienda espaciar el uso. No está contraindicado el uso de antipsicóticos.

## Taquiarritmias y bradiarritmias

Las recomendaciones dependen de las características del evento arrítmico. La sedación es uno de los agentes terapéuticos en eventos taquiarrítmicos, fundamental la sedación profunda en tormenta arrítmica<sup>106</sup>. Las benzodiacepinas poseen un efecto antiarrítmico por su acción simpaticolítica<sup>160</sup>, sin haber demostrado un efecto directo. De nuevo, a pesar de ser más seguras se recomienda evitar su uso al asociarse a mayor tiempo de estancia en UCI, VMI y delirium. El propofol posee también efectos antiarrítmicos, asociándose a la resolución de taquiarritmias supraventriculares<sup>172</sup> y ventriculares<sup>173</sup>. Posee un efecto bradicardizante, con casos de bloqueo auriculo-ventricular con su uso<sup>174</sup>, por lo que debe evitarse en eventos bradiarrítmicos.

La analgesia con opiáceos es segura, beneficiosa en arritmias ventriculares por su efecto antiarrítmico al estimular receptores kappa y el efecto simpaticolítico-

parasimpaticomimético<sup>175</sup>. La morfina y fentanilo aumentan el umbral fibrilatorio ventricular<sup>176</sup>.

Los antipsicóticos se consideran potenciadores del riesgo arrítmico, incrementando el riesgo de torsade de pointes (TdP) y muerte súbita<sup>177</sup>. La tiolirazida y la ziprasidona son los fármacos que más prolongan el QT, seguido de la quetiapina, risperidona y haloperidol. El aripiprazol no se ha asociado a la prolongación del QT ni TdP.

### Parada cardiaca recuperada

Se recomienda el uso de sedantes en combinación con opiáceos, favoreciendo el uso de propofol si lo permite la situación hemodinámica<sup>29</sup>. El propofol parece ser más útil dado su inicio y fin de acción rápidos, aunque debe usarse con precaución en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Durante la hipotermia terapéutica el propofol ha mostrado un mejor perfil, a costa de usar más vasopresores, además de efectos neuroprotectores<sup>178</sup>. Las benzodiacepinas, aunque más seguras, van a ver enlentecida su eliminación por la hipotermia<sup>179</sup>.

Los opiáceos se utilizan en el paciente tras PCR por su inocuidad a nivel hemodinámico y ciertos efectos antiarrítmicos. Los antipsicóticos deben evitarse al ser pro-arrítmogénicos.

## 1.3 SISTEMA ADRENÉRGICO Y ALFA-2 AGONISTAS

Durante el pasado siglo la búsqueda de un fármaco sedante ideal dio como resultado el hallazgo de una nueva familia farmacológica, los fármacos alfa 2-agonistas adrenérgicos. Fármacos como la clonidina o la dexmedetomidina demostraron un potente efecto sedante, ansiolítico y analgésico mediante un mecanismo de acción difiere a fármacos como el propofol o benzodicepinas, involucrando ambos de distinta forma al sistema GABAérgico.

Los fármacos agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos son moléculas que actúan como ligandos activadores de estos receptores pertenecientes al sistema adrenérgico del sistema nervioso autónomo, con un efecto modulador de la liberación de catecolaminas, la liberación de neurotransmisores y el tono simpático. En este capítulo revisaremos los receptores del sistema adrenérgico y el mecanismo de acción de fármacos agonistas de estos receptores, facilitando la comprensión del mecanismo de acción de la dexmedetomidina.

### 1.3.1 Receptores del sistema adrenérgico

Los receptores adrenérgicos forman parte del sistema nervioso autónomo (SNA) y están distribuidos por todos los órganos, mediando la acción en los tejidos de catecolaminas endógenas como noradrenalina (NA) o adrenalina (AD). Su acción es fundamental en la homeostasis del cuerpo humano con innumerables funciones según la situación del receptor. Se han descrito también múltiples mecanismos involucrados en la regulación de este sistema<sup>180</sup>.

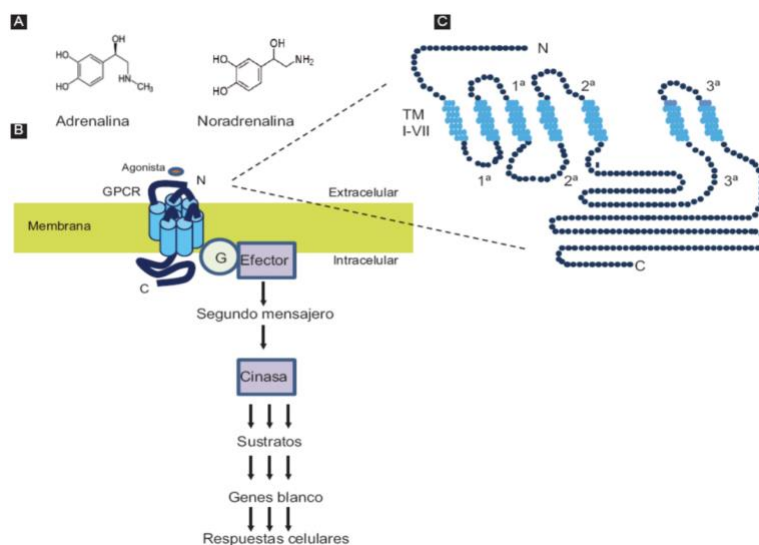
La AD y NA se sintetizan a partir de la metabolización del aminoácido L-Tirosina en las células cromafines de la médula adrenal, liberándose posteriormente a la circulación sistémica con una función hormonal. La NA también se sintetiza en el SNC, especialmente en el Locus Coeruleus (LC) y en las neuronas simpáticas post-ganglionares a nivel del sistema nervioso periférico, donde actúa como neurotransmisor<sup>181</sup>. De forma global, la activación del

SNS en situaciones de estrés (ansiedad, dolor, alergia, hipotensión...) o por el efecto de otras hormonas (ej. bradicinina, angiotensina II o histamina) provoca la liberación de catecolaminas.

### 1.3.1.1 Estructura y mecanismo de acción

Los receptores adrenérgicos están localizados en la membrana plasmática celular (Figura 4). Son complejos proteicos formados por 7 dominios transmembrana hidrofóbicos, dejando 3 asas extracelulares y 3 intracelulares, con un extremo amino extracelular y otro carboxilo intracelular. Estos receptores están asociados a proteínas G en la membrana interna, primer eslabón de una cascada de segundos mensajeros citoplasmáticos que culmina en la activación de proteínas quinasas, cuya actividad sobre factores de transcripción tiene efectos activadores o inhibitorios de la transcripción genética y síntesis proteica.

**Figura 4. Estructura y sistema de señalización adrenérgico.**



*La unión a proteína G activa a proteínas efectoras y proteínas quinasas que fosforilan factores de transcripción, regulando la expresión genética. (Adaptado: Alcántara-Hernández R; Gac Med Mex. 2018;154(2):223–235)*

La descripción de los procesos de señalización intracelular, de gran complejidad, escapan al objetivo de este trabajo. El mayor conocimiento de estos complejos moleculares es esencial para entender la fisiopatología y el descubrimiento de agentes terapéuticos.

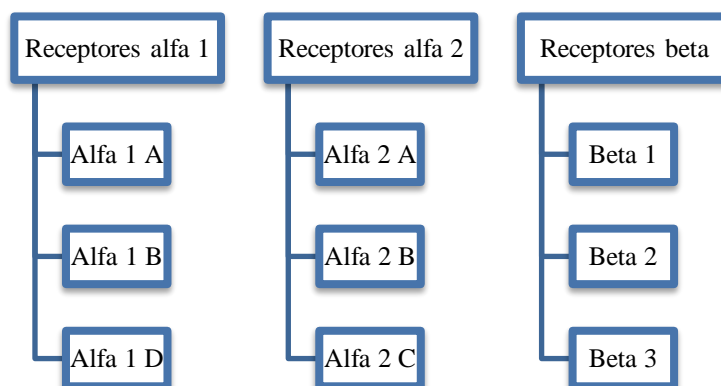


### 1.3.1.2 Clasificación de los receptores adrenérgicos, función y localización

La primera clasificación surge en el año 1948 ideada por el Dr. R.P. Ahlquist que identificó los receptores según la respuesta a drogas ergóticas: alfa con efecto activador vasoconstrictor y beta con efecto inhibitorio (excepto en el corazón)<sup>182</sup>. En 1967 los receptores beta fueron subdivididos en beta 1 y beta 2 según la afinidad a NA y AD, confirmado posteriormente con agonistas y antagonistas específicos<sup>183</sup>, descubierto posteriormente el subtipo beta 3. En 1971 se describieron los subtipos alfa: alfa-2 presináptico inhibitorio y alfa-1 post-sináptico activador. Posteriormente, tras descubrir una distribución menos ordenada y fuera de las sinapsis, se dividieron en 1981 según la afinidad a agentes farmacológicos<sup>184</sup>. En la actualidad se dividen en 3 grupos principales y a su vez en 3 subtipos (Figura 5). Cada tipo de receptor involucra distintos mecanismos celulares:

- Alfa-1: Estimula la enzima fosfolipasa C generando inositol-trifosfato y diacilglicerol, aumentando el calcio intracelular y activando proteínas kinasas C<sup>185</sup>.
- Alfa-2: Inhibe la enzima adenilato ciclasa, disminuyendo la síntesis de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la actividad de la proteínas quinasa A dependientes.
- Beta: Activa la enzima adenilato ciclasa, aumentando los niveles de AMPc y la actividad de proteínas kinasas dependientes.

**Figura 5. Clasificación receptores adrenérgicos.**



Los receptores adrenérgicos están presentes en multitud de órganos<sup>186</sup>. En la siguiente tabla se exponen los receptores en distintos órganos y el efecto principal con su activación.

**Tabla 5. Tipo y efectos de los receptores adrenérgicos repartidos por tejido.**

Órgano	Receptor	Acción
<b><i>Aparato cardiovascular</i></b>		
<u>Corazón</u>		
- Nodo sino-atrial	Beta 1	+ Frecuencia cardiaca
- Aurícula	Beta 2	+Contractilidad
- Nodo auriculo-ventricular		+ Velocidad de conducción y automaticidad
- Ventrículo		+Contractilidad
<u>Vasos sanguíneos</u>		
- Arteriolas	Alfa 1-2	Contracción: + resistencia
	Beta 2	Relajación
- Venas	Alfa 1-2	Contracción: + presión venosa
	Beta 2	Relajación
<b><i>Aparato respiratorio</i></b>		
<u>Músculo liso bronquial</u>	Beta 2	Contracción: + resistencia
<b><i>Aparato digestivo</i></b>		
<u>Músculo liso gastrointestinal</u>		
- Paredes	Alfa 1-2	-Motilidad
	Alfa 2, beta 2	+ Motilidad
- Esfínteres	Alfa 1	Relajación
- Secreción glandular	Alfa 2	Inhibición
<u>Hígado</u>	Beta 2, alfa	Gluconeogénesis, Glicogenolisis
<u>Adipocitos</u>	Beta 3	Lipolisis
<b><i>Aparato renal y genitourinario</i></b>		
<u>Riñón</u>	Beta 1	Disminución diuresis y secreción de renina
<u>Vejiga</u>		
- Pared	Beta 2	Contracción
- Esfínter	Alfa 1	Relajación
<u>Útero</u>	Beta 2	Relajación
	Alfa	Contracción
<u>Pene, vesícula seminal</u>	Alfa	Eyacuación
<b><i>Ojo</i></b>		
- Musculo radial	Alfa 1	Contracción (midriasis)
- Musculo ciliar	Beta 2	Relajación (visión distante)

### 1.3.2 Receptores adrenérgicos en el sistema cardiovascular

La principal función del SNS es la estimulación del organismo en situaciones de estrés mediante la síntesis y liberación de catecolaminas. El sistema cardiovascular es uno de los principales órganos diana y el conocimiento de los mecanismos y señalización de los receptores adrenérgicos es fundamental para comprender la fisiopatología de muchas cardiopatías.

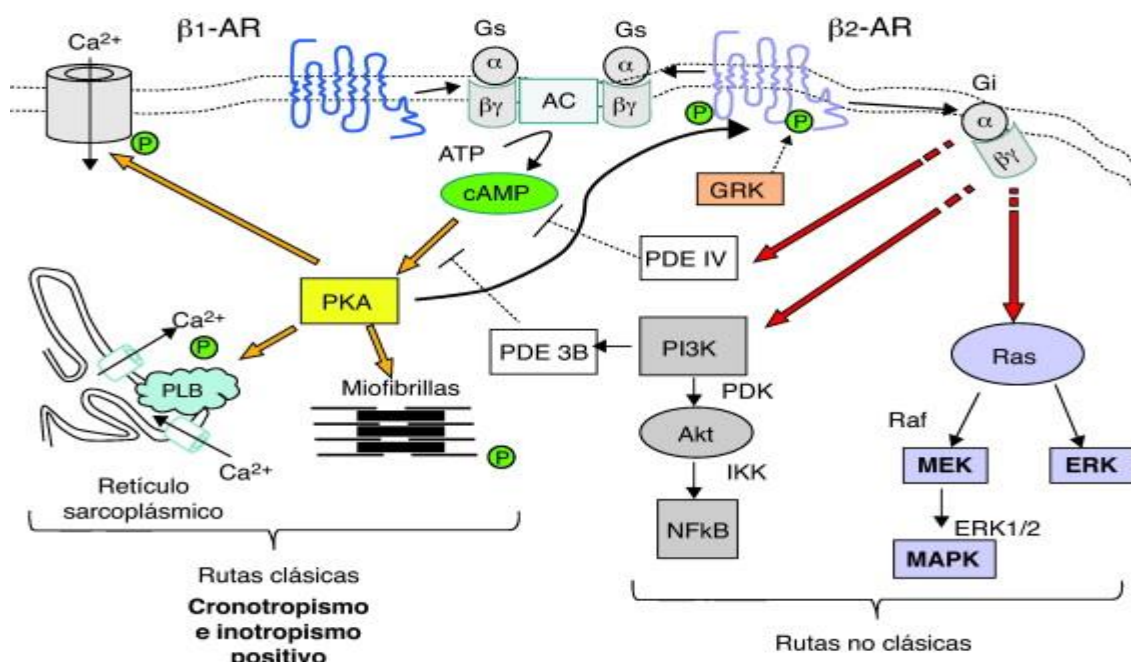
Una de las cardiopatías que mejor ejemplifica la estrecha relación SNS y sistema cardiovascular es la insuficiencia cardíaca (IC). La activación crónica del SNS ocasiona una elevación mantenida de catecolaminas y activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuyo efecto inicialmente compensador termina siendo deletéreo en el miocardio, provocando el remodelado ventricular adverso, fibrosis miocárdica, disminución de la contractilidad y necrosis celular. El conocimiento de este mecanismo permitió el desarrollo de agentes terapéuticos que modularan el SNS y estos receptores, siendo el ejemplo paradigmático los fármacos betabloqueantes fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca<sup>187</sup>. El SNS y el sistema adrenérgico se ha observado también involucrado en otras cardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica<sup>188</sup>, dilatada<sup>189</sup>, diabética<sup>190</sup> e isquémica<sup>191</sup>.

#### *1.3.2.1 Receptores adrenérgicos en el miocardio*

Los miocardiocitos humanos expresan en la membrana celular todo el espectro de receptores beta-adrenérgicos<sup>192</sup>. En el corazón sano existen receptores beta 1 y beta 2 en una relación 3-4:1, siendo los beta-2 y beta-3 un 5% del total <sup>193,194</sup>. La activación de los receptores beta-1 y beta 2 genera un efecto inotrópico, lusotrópico y cronotrope positivo<sup>195</sup>, aunque la activación persistente beta-2 llega a revertir este efecto. Los efectos cronotrope e inotropo positivos son mediados por el aumento intracelular de AMP cíclico, activación de las proteínas quinasas A y la fosforilación de proteínas sarcoméricas, canales iónicos, receptor de rianodina, troponina-I y fosfolambano (Figura 6). La activación de los receptores beta-3 es similar a los

beta-2, siendo tanto estimulador como inhibitorio, favoreciendo la fosforilación de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y el calcio intracelular pero también con efecto cronotrope e inotropo negativo.

**Figura 6. Mecanismos moleculares de receptores beta 1 y beta 2**



La activación de receptores beta aumenta el AMP cíclico y la actividad de la proteína quinasa A (PKA) tras el acoplamiento a las proteínas Gs con efecto final cronotrópico e inotrópico positivo. Como efecto regulador, la PKA y las GRK pueden fosforilar los receptores beta 2 a un estado inhibitorio Gi, favoreciendo la señalización a través de las rutas no clásicas de carácter inhibitorio. (Adaptado de Sanz-Rosa, *The β Adrenergic Receptors in Cardiovascular Disease, Hipertens Riesgo Vasc.* 2011 Mrch-Apr;28(2):55-62).

En el tejido miocárdico existe una menor presencia de receptores alfa que receptores beta. Sin embargo, en ratones se ha descubierto la presencia extendida con receptores alfa-1: alfa-1 A en el 60% de los miocardiocitos y el alfa-1 B en todos<sup>196</sup>. El subtipo alfa 1-D parece expresarse únicamente a nivel arterial coronario. Los receptores alfa-1 han demostrado ser esenciales en el crecimiento fisiológico del corazón, adaptación al esfuerzo y con efectos protectores en situaciones de estrés crónico<sup>197,198</sup>. La activación alfa-1 ha mostrado un efecto inotrópico positivo (mayor sensibilidad y entrada al calcio)<sup>199</sup>, inducción de hipertrofia e inhibición de la apoptosis. Los antagonistas alfa-1 generan una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca en estudios realizados con estos fármacos<sup>200</sup>.

### *1.3.2.2 Receptores adrenérgicos en el sistema vascular*

Los receptores predominantes en el sistema vascular son los receptores de tipo alfa, al contrario que el tejido miocárdico, encargados de mediar la acción del SNS y responsables del tono vascular. Los receptores alfa-1 permiten la respuesta fisiológica a la hipovolemia con un efecto vasoconstrictor arterial permitiendo mantener la tensión arterial, y a nivel de la circulación esplácnica liberan sangre al torrente sanguíneo. A nivel venoso, los receptores alfa tienen los mismos efectos, reduciendo el pool sanguíneo. En concreto, son los subtipos alfa-1 A y D lo que parecen estar involucrados en la respuesta contráctil del músculo liso vascular, también presentes en el árbol coronario<sup>197</sup>. El subtipo alfa-1 B, junto con los receptores alfa-2, parece mediar la contracción de vasos a nivel esplácnico en modelos animales.

### 1.3.3 Receptores adrenérgicos alfa-2

Los receptores alfa-2 se encuentran en múltiples órganos, entre ellos el sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular y SNC. A nivel del SNC, las catecolaminas desempeñan la función de neurotransmisores y los receptores alfa-2 tiene un efecto modulador del nivel de consciencia y efecto inhibitorio sobre el procesamiento de estímulos sensitivos, explicando el efecto sedante-analgésico de los alfa2-agonistas<sup>201</sup>. El efecto de los receptores alfa-2 a nivel del sistema nervioso periférico y cardiovascular (mayoritariamente vascular) tienen un efecto también inhibitorio, globalmente simpaticolítico, lo que explica el efecto depresor hemodinámico de los alfa-2 agonistas con hipotensión y bradicardización.

#### *1.3.3.1 Mecanismo de acción y funciones fisiológicas*

La unión del ligando y activación de los receptores alfa-2 desencadena el acoplamiento a la proteína G y la inhibición de la enzima adenilato ciclasa, disminuyendo el AMPc y la actividad de las proteínas quinasas A. El resultado es la alteración de la transcripción génica, un efecto inhibitorio sobre los canales de calcio y un aumento de la conductancia del ion potasio, provocando la hiperpolarización de la membrana. La hiperpolarización y la alteración de la transcripción genética explica la inhibición de la liberación de neurotransmisores presinápticos<sup>202</sup> y el efecto global inhibitorio de estos agonistas<sup>203</sup>.

A nivel del SNC, los receptores alfa-2 se sitúan tanto a nivel tanto presináptico (inhibiendo igualmente la liberación de NA u otros neurotransmisores) o post-sináptico, mediando una acción inhibitoria en el órgano diana (Tabla 6)<sup>204</sup>. A nivel del sistema nervioso periférico, los receptores alfa-2 están situados a nivel presináptico en los órganos efectores (placa motora o sinapsis), inhibiendo la liberación de NA por las neuronas post-ganglionares con efecto global simpaticolítico.

**Tabla 6. Principales funciones fisiológicas de los receptores alfa-2 adrenérgicos.**

Localización	Función
<b>Tejido adiposo</b>	Inhibición de la lipólisis.
<b>Adenohipófisis</b>	Estimula la liberación de la hormona del crecimiento.
<b>Hígado</b>	Estimula la glicogenólisis, gluconeogénesis.
<b>Riñón (células yuxtaglomerulares)</b>	Inhibición de liberación de renina y h. antidiurética.
<b>Páncreas (células beta-pancreática)</b>	Inhibición de la liberación de insulina.
<b>Estómago e intestino grueso</b>	Modula la secreción de ác. clorhídrico, iones y agua.
<b>Glándulas salivares</b>	Inhibición de la secreción.
<b>Bazo</b>	Contracción de la cápsula.
<b>Ojo</b>	Reducción de la presión intraocular.
<b>Melanocitos</b>	Inhibición del oscurecimiento de la piel.
<b>Plaquetas</b>	Inducción de la agregación.
<b>Presinapsis simpáticas/parasimpáticas</b>	Inhibición de la liberación de neurotransmisores.
<b>Músculo liso vascular</b>	Inhibición de la contracción.

Los receptores alfa-2 se dividen en varios subtipos en función de sus características farmacológicas: alfa-2 A, alfa-2 B y alfa-2 C. No existen agentes agonistas o antagonistas específicos de cada subtipo, por lo que su estudio se ha basado en la identificación en los tejidos del material genético responsable. En la siguiente tabla (Tabla 7) se muestran varios efectos en distintos tejidos de modelos animales<sup>205</sup>.

**Tabla 7. Efectos descritos tras la activación de subtipo de receptores Alfa-2.**

Efecto tisular	Subtipo de receptor		
	Alfa 1 A	Alfa 2 B	Alfa 2 C
<b>Inhibición de liberación neurotransmisores</b>	x		x
<b>Hipotensión</b>	x		
<b>Sedación</b>	x		
<b>Anti-nociceptivo</b>	x		
<b>Efecto hipotérmico</b>	x		x
<b>Vasoconstricción</b>		x	
<b>Agregación plaquetaria</b>	x		
<b>Efecto anti-epileptógeno</b>	x		
<b>Ansiolítico</b>	x		

### *1.3.3.2 Receptores alfa-2 en el aparato cardiovascular*

En el sistema cardiovascular los receptores alfa-2 se encuentran principalmente a nivel postsináptico en sinapsis motoras junto los receptores alfa-1 en las células musculares lisas de vasos arteriales y venosos<sup>206</sup>. La acción de los receptores varia según el subtipo de receptor<sup>207</sup>:

- Alfa-2 A: Principal regulador de la actividad simpática, acción inhibitoria y con efecto simpaticolítico y vasodilatador a nivel vascular<sup>208</sup>.
- Alfa-2 B: Efecto antagónico al anterior, con acción predominante vasopresora. Responsables de la respuesta hipertensiva con alfa-2 agonistas a altas dosis <sup>209</sup>.
- Alfa 2 C: Papel limitado a nivel vascular.

A nivel cardiaco, al contrario que los receptores beta y alfa-1, los receptores alfa-2 son escasos y tienen un papel limitado, situados predominantemente a nivel de las arterias coronarias y nervios cardiacos<sup>210</sup>. La estimulación de los receptores alfa-2, siendo los más frecuentes el subtipo alfa-2 A, tiene un efecto bradicardizante por la acción simpaticolítica. El subtipo alfa-2 C se ha asociado a cierta influencia cardiovascular pendiente de esclarecer<sup>211</sup>.

### *1.3.3.3 Receptores adrenérgicos alfa 2 en el sistema nervioso*

En el SNC los receptores alfa-2 agonistas se encuentran a nivel tanto pre como post-sinápticos. A nivel pre-sináptico van a inhibir la liberación de neurotransmisores como NA, acetilcolina, serotonina o dopamina<sup>212</sup> y los receptores post-sinápticos ejercen una función inhibitoria de la actividad simpática. Durante los últimos años, la investigación en este campo ha descubierto que los receptores alfa-2 A están presentes en todo el tejido cerebral, especialmente a nivel del LC, mientras que los receptores alfa-2 B se han encontrado únicamente en el tálamo y los alfa-2 C en ganglios basales<sup>213</sup>:



- Alfa-2 tipo A: Predomina a nivel presináptico en la corteza cortical<sup>214</sup> inhibiendo la liberación de NA con efecto sedante-hipnótico. También se localizan presinápticos en médula espinal<sup>215</sup>, mediando un efecto analgésico al inhibir la transmisión nociceptiva. También presentan un efecto hipotensivo central<sup>216</sup> por el efecto simpaticolítico.
- Alfa-2 tipo B: Parecen estar involucrado en la hiperalgesia<sup>217</sup>.
- Alfa-2 tipo C: Son junto con los receptores alfa-2 A los responsables de la capacidad analgésica a nivel de médula espinal dorsal<sup>218</sup>. Inhibe también el procesamiento sensorial, control motor y emocional en el SNC<sup>219</sup>.

Globalmente, la activación de los receptores desencadena en el SNC dos efectos:

- Efecto sedante: Mediado por la inhibición de la liberación de NA en el LC, modulando el estado de consciencia, y la inhibición serotoninérgica en hipocampo-LC<sup>220</sup>.
- Efecto analgésico: Mediado por la disminución de la transmisión nociceptiva por fibras aferentes a centros superiores<sup>215</sup> y el efecto a nivel supraespinal en LC. Se ha descrito un efecto sinérgico con opiáceos en estas vías de inhibición nociceptiva<sup>221</sup>.

A nivel del sistema nervioso periférico estos receptores se encuentran a nivel presináptico, inhibiendo la liberación de NA a nivel post-ganglionar con efecto simpaticolítico.

#### 1.3.3.4 Agonistas farmacológicos de receptores alfa-2

Los fármacos alfa-2 agonistas son agentes terapéuticos que actúan como ligandos activadores de estos receptores, desencadenando los efectos descritos: efecto hemodinámico simpaticolítico e hipotensor y a nivel neurológico un efecto ansiolítico, sedante y analgésico<sup>204</sup>.

El primer efecto descrito con los alfa-2 agonistas fue su efecto vasodilatador, por lo que tras su descubrimiento se utilizaron como antihipertensivos. Posteriormente, tras constatar un

importante efecto colateral sedante y ansiolítico, desplazando su uso a subgrupos específicos de pacientes (ej. alfa-metildopa en gestantes) o como antihipertensivos de segunda línea o en campos como la veterinaria. Los efectos colaterales neurológicos despertaron el interés en el campo de la anestesia, expandiéndose progresivamente a escenarios tan diversos como la sedación del paciente crítico, trastornos psiquiátricos como el déficit de atención e hiperactividad o la abstinencia opiáceos/alcohol, etc. La investigación en farmacología y la aparición de agonistas de alta afinidad como la dexmedetomidina han extendido al limitar sus efectos colaterales.

Los agonistas alfa-2 se pueden clasificar en varias familias en función de su estructura química: imidazoles (ej. clonidina, dexmedetomidina), feniletilaminas (ej. ametilnoradrenalina) y oxalazepinas (ej. azepepexol). En la tabla se exponen los alfa-2 agonistas aprobados para uso en humanos.

**Tabla 8. Fármacos alfa-2 agonistas aprobados e indicaciones de uso.**

Vía oral	Indicaciones de uso
<b>Clonidina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de déficit de atención e hiperactividad<sup>222</sup></li> <li>- Hipertensión arterial<sup>223</sup></li> </ul>
<b>Guanfacina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de déficit de atención e hiperactividad<sup>222</sup></li> <li>- Hipertensión arterial<sup>223</sup> (No en España)</li> </ul>
<b>Metildopa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensión arterial (embarazadas)<sup>223</sup></li> </ul>
<b>Lofexidina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de abstinencia por opiáceos (no en España)<sup>224</sup></li> </ul>
<b>Tizanidina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Espasticidad<sup>225</sup></li> </ul>
Vía tópica	
<b>Brimonidina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritemia rosácea en adultos.</li> <li>- Glaucoma</li> </ul>
Vía intravenosa	
<b>Clonidina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento adyuvante en paciente oncológico, dolor neuropático.<sup>226</sup></li> </ul>
<b>Dexmedetomidina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sedación en UCI</li> <li>- Sedación durante procedimientos.</li> </ul>

## 1.4 DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es un fármaco agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2 aprobado para su uso en humanos por su efecto sedante, analgésico y ansiolítico<sup>227</sup>. Su principal indicación y utilidad clínica es como fármaco sedante en pacientes críticos en UCI y en la realización de procedimientos; además de como coadyuvante anestésico en cirugía<sup>228,229</sup>.

La dexmedetomidina ha irrumpido en el campo de la sedo-analgesia posicionándose como una alternativa a fármacos habituales como propofol, benzodiacepinas, antipsicóticos u opiáceos. En los últimos 20 años ha demostrado su no inferioridad e incluso superioridad con respecto a estos fármacos ampliamente conocidos de uso rutinario. Sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, con un buen perfil de seguridad, han extendido su uso en múltiples campos de la medicina. El progresivo aumento del número de indicaciones, y su uso frecuente fuera de indicación autorizada, han generado una amplia experiencia acerca de su eficacia y seguridad en múltiples tipos de pacientes.

En medicina intensiva y el cuidado del paciente crítico la dexmedetomidina está formalmente indicada para la sedación no profunda y la realización de procedimientos. En las UCICs, siendo unidades de cuidados críticos y con uso generalizado de medicación sedante-analgésica, también se ha comenzado a utilizar este fármaco. Sin embargo su uso aun no se ha consolidado, principalmente por la escasa evidencia de su uso y unos efectos adversos preocupantes en este subgrupo específico de pacientes.

En este apartado profundizamos en el conocimiento de la dexmedetomidina, describiremos las características farmacológicas y analizaremos las indicaciones, beneficios y efectos adversos descritos.

### 1.4.1 Origen del fármaco

El uso de fármacos alfa-2 agonistas se remonta a mediados del siglo XX<sup>230</sup>. En 1962 se sintetizó la xilacina, utilizándose inicialmente como fármaco antihipertensivo en humanos. En décadas posteriores se sintetizaron otros alfa-2 agonistas como la clonidina en 1962, detomidina en 1965, romifidina en 1985 y medetomidina en 1986; todos con mayor afinidad alfa-2. La mayoría de estos fármacos demostraron un efecto sedante significativo, quedando relegados con el tiempo al campo de la veterinaria donde han demostrado reducir el uso de otros sedantes con un inicio y fin de acción rápido.

La clonidina ha sido el fármaco alfa-2 agonista más utilizado en humanos, con la indicación como antihipertensivo desde 1966<sup>231</sup> hasta la actualidad. Con el aumento de su uso, se constataron efectos colaterales analgésicos, hipnóticos, antipsicóticos y ansiolíticos. A pesar de restringir inicialmente su uso, estos efectos fomentaron el interés por su uso como anestético<sup>232</sup> y en ámbitos como el tratamiento del dolor neuropático, déficit de atención, deshabituación tabáquica<sup>233</sup> o abstinencia a opiáceos, o como coadyuvante anestésico<sup>234</sup>.

La búsqueda de un fármaco con aun mayor afinidad por los receptores alfa-2 que la clonidina dio como resultado la dexmedetomidina, registrada y aprobada en humanos en Estados Unidos en 1999 (Precedex®; Hospira, Lake Forrest, IL, USA). Su alta afinidad y mayor selectividad que la clonidina (alfa-2:alfa-1 ratio 1620:1 vs 220:1) explican un mayor efecto sedante y menor tasa de efectos indeseables al no estimular receptores alfa-1.

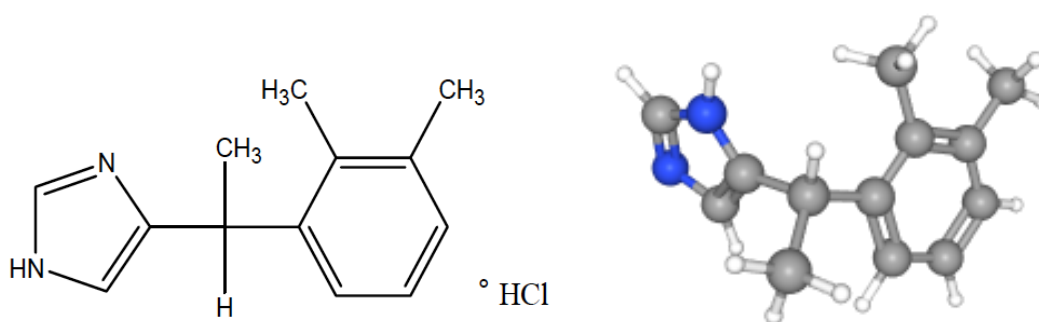
**Tabla 9. Afinidad alfa-2/alfa-1 en distintos alfa-2 agonistas.**

Alfa-2 agonista	Afinidad alfa-2/alfa-1
<b>Dexmedetomidina</b>	1600
<b>Medetomidina</b>	1200
<b>Clonidina</b>	220
<b>I-Medetomidina</b>	23

### 1.4.2 Estructura química y posología

La dexmedetomidina, dextro-enantiomero de la medetomidina, pertenece al grupo de derivados imidazólicos de carácter lipofílico. Químicamente posee una estructura básica imidazolica, nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-imidazol monoclóridato, con la fórmula molecular  $C_{13}H_{16}N_2$  y peso molecular de 236,7 g/mol.

**Figura 7. Fórmula química desarrollada (izquierda), imagen tridimensional (derecha)**



La fórmula comercial se presenta en forma de hidrocóloruro de dexmedetomidina, en forma de polvo de color blanco liofilizado. En las presentaciones existentes en España (Dexdor®, Dexmedetomidina Ever Pharma®, Dexmedetomidina Altan®)<sup>235</sup> se presenta envasado en ampollas de cristal con una concentración 100 µg/ml en suelo salino 0,9%. Es soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico, precipitando en presencia de hidróxido sódico 0.1 molar. Se puede conservar a temperatura ambiente sin una disminución significativa de la actividad a pesar de largos periodos de tiempo (hasta 5 años).<sup>236</sup> Debe ser diluido en suero fisiológico y se administra por vía intravenosa en perfusión continua.

### 1.4.3 Farmacocinética

La dexmedetomidina ha mostrado un efecto dosis-dependiente en el rango terapéutico recomendado, sin haberse descrito efecto tiempo-dependiente<sup>237</sup>. El fármaco presenta una gran variabilidad interindividual en los tiempos de aclaramiento y volumen de distribución. Su farmacocinética está influida por múltiples factores como la albuminemia, estado hemodinámico o gasto cardíaco. Factores como la etnia del paciente<sup>238</sup> no parecen afectar a su farmacocinética, aunque está pendiente de esclarecer la influencia de polimorfismos genéticos en los receptores alfa-2 adrenérgicos y enzimas hepáticas<sup>239</sup>.

#### *1.4.3.1 Absorción*

La administración se recomienda por vía intravenosa en ficha técnica. Se han investigado otras vías como intranasal, subcutánea, oral o intratecal. En un estudio sobre la biodisponibilidad por vías extravasculares<sup>240</sup>, la vía oral presentaba mala biodisponibilidad (16%) por un primer paso hepático intenso, una buena disponibilidad a nivel orofaríngeo (82%) y muy buena biodisponibilidad por vía intramuscular (104%). La buena biodisponibilidad a nivel orofaríngeo y también nasal, ha abierto la posibilidad de nuevas vías de administración útiles en pacientes poco colaboradores como niños o ancianos, aunque aun no establecidas<sup>241</sup>.

#### *1.4.3.2 Distribución*

Presenta una alta tasa de unión a proteínas plasmáticas, uniéndose el 94% de la dexmedetomidina a las proteínas albúmina y alfa1-glicoproteína ácida. En voluntarios sanos la infusión por vía intravenosa presenta una rápida distribución, con una vida media de 6 minutos<sup>242</sup> y un volumen de distribución entre 1.31–2.46 L/kg (90-194 litros)<sup>242,243</sup>, dependiendo principalmente del peso del paciente. En paciente ingresados en UCI estos valores

pueden modificarse de forma significativa, llegando hasta un volumen de distribución de 109-223 litros<sup>244,245</sup>, lo que se explica por una mayor duración de tratamiento en este contexto. En pacientes con hipoalbuminemia se observa un aumento del volumen de distribución<sup>246</sup>.

Por vía subcutánea o intramuscular es rápidamente absorbido, alcanzándose la concentración plasmática máxima por vía intramuscular a las 1,6 a 1,7 horas, con un volumen de distribución de 2.1-2,6 L/kg. La absorción a líquido cefalorraquídeo es rápida, aunque bifásica con unos 30 minutos de desfase entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de máxima disminución de la presión arterial media.

#### *1.4.3.3 Metabolismo y eliminación*

Por vía intravenosa la semivida de eliminación es de 2,1-3,1 horas en voluntarios sanos<sup>240,242,243</sup>. En UCI se han encontrado valores similares, con un rango entre 2,2-3,7 horas<sup>244</sup>. En análisis no compartimentales, se ha objetivado un aclaramiento de dexmedetomidina en adultos sanos en torno a 0,6-0,7 l/min, con valores similares en pacientes críticos con un rango entre 0,53-0,8 L/min. La hipótesis principal de esta variación de los tiempos de aclaramiento es que el flujo hepático, el mayor determinante del aclaramiento, está muy influido por el gasto cardiaco: el descenso del 19% del gasto cardiaco implica una reducción del 12% del aclaramiento plasmático<sup>247</sup>.

La dexmedetomidina se metaboliza mediante biotransformación a nivel hepático, con un ratio de extracción hepático de 0,7<sup>242</sup>. Los metabolitos son excretados por vía renal el 95% y 4% por vía fecal, la mayor parte en forma de conjugados glucurónicos y una mínima parte sin modificar. En estudios pre-comercialización se analizó la presencia de dexmedetomidina y sus metabolitos en plasma siendo: 14,7% dexmedetomidina sin metabolizar, 41% como metabolitos, 21% tras hidroxilación y el 10% tras oxidación<sup>248</sup>. Estos metabolitos son 100 veces

menos activos y se consideran inactivos a efectos prácticos. A nivel hepático la N-glucuronidación se realiza por la uridina 5-difosfoglucuronosiltransferasa y la hidroxilación a través de enzimas del citocromo P450 microsomales, principalmente CYP2A6<sup>242</sup>. Se ha observado la inducción *in vitro* sobre el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4 aunque se desconoce la relevancia clínica.

#### 1.4.3.4 Modelos farmacocinéticos en adultos

La mayoría de estudios han descrito la distribución y eliminación de la dexmedetomidina con modelos bi-compartmentales con eliminación lineal en el compartimento central. También se ha descrito en modelos tri-compartmentales<sup>247</sup>. En los modelos utilizados, los volúmenes de distribución se correlacionan bien con la edad, el peso, tejido adiposo y la albúmina plasmática. El aclaramiento y eliminación varían en función de la altura, peso corporal, masa grasa, edad, gasto cardíaco, niveles de plasma y la actividad de la enzima aminotransferasa. Tras su administración los factores más determinantes son la concentración plasmática de albúmina, el peso y la edad.

La concentración plasmática máxima y la concentración del fármaco en estado estacionario están influidas principalmente por el peso y la masa grasa. La concentración máxima se alcanza a los 2 minutos tras la infusión. El aclaramiento sistémico es de aproximadamente 0,5 litros/min, la mitad del flujo sanguíneo hepático, y tras detener la infusión del fármaco la concentración plasmática disminuye drásticamente. El uso de dosis altas afecta al volumen de distribución inicial y el aclaramiento intercompartmental, por el efecto vasoconstrictor del fármaco. Esto condiciona un perfil farmacocinético de tipo no-lineal, alterando su propia farmacocinética así como la de otros fármacos<sup>247</sup>.



#### 1.4.4 Farmacodinamia

La dexmedetomidina presenta gran afinidad por los receptores alfa-2 convirtiéndose en un agonista prácticamente puro de estos receptores. En comparación con la clonidina, la mayor selectividad por los alfa-2 resulta en una menor actividad alfa-1 que presenta efectos contrarios a la acción sedante.

##### *1.4.4.1 Efecto sedante*

El mecanismo de sedación es común a todos los agonistas alfa-2 adrenérgicos, mediado por la activación a nivel SNC de los receptores pre y post sinápticos en distintos núcleos cerebrales (especialmente en el LC), inhibiendo la liberación de NA que influye en el estado de consciencia y en las vías endógenas de inducción del sueño. Presenta un efecto hipnótico por la estimulación de receptores serotoninérgicos en el hipocampo y LC, disminuyendo la transmisión serotoninérgica<sup>220</sup>. También se ha descrito un aumento de la liberación del neurotransmisor GABA que fomenta la inducción del sueño<sup>249</sup>. La sedación resultante se asemeja al sueño natural y simula el sueño fisiológico recuperador que se observa tras episodios de privación de sueño. La dexmedetomidina permite una sedación “consciente”, lo que facilita la cooperación del enfermo, la comunicación y su autocuidado<sup>250</sup>.

El efecto sedante es concentración dependiente, incluso con pequeñas dosis entre 0,2 y 0,3 ng/ml<sup>251</sup>. A dosis suficientemente altas, se consigue una sedación profunda sin posibilidad de despertar en torno a 1,9 ng/mL<sup>252</sup>. Los efectos amnésicos son bastante más discretos que con el uso de benzodiacepinas, y se obtienen solo con concentraciones muy altas ( $\geq 1.9 \text{ ng.mL}^{-1}$ ).

#### 1.4.4.2 *Efecto analgésico*

Los fármacos alfa-2 agonistas poseen acción analgésica por la acción sobre los receptores situados principalmente en médula espinal, generando la hiperpolarización de las interneuronas y la disminución de la liberación de neurotransmisores pronociceptivos en el asta dorsal espinal<sup>253</sup>. La activación de receptores en el SNC también genera una inhibición de las fibras aferentes nociceptivas por fibras A y C asociadas a reflejos somato-simpáticos en el LC, suprimiendo la transmisión del dolor. El efecto ansiolítico central favorece también una menor percepción subjetiva del dolor<sup>215</sup>.

El uso de dexmedetomidina como analgésico ha demostrado su utilidad en procedimientos endoscópicos a dosis bajas como 0.4 µg/kg, observándose un efecto “techo” a partir de 0.5 µg/kg<sup>254</sup>. Otros estudios han descrito un efecto dosis dependiente en un amplio rango de dosis con concentraciones entre 0.5–8.0 µg/ml<sup>252</sup>. La dexmedetomidina ha demostrado en combinación con fármacos opioides reducir la dosis necesaria de otros analgésicos<sup>255</sup>. En un metanálisis reciente sobre su intraoperatorio como coadyuvante anestésico, fue superior a remifentanilo tanto en nivel de analgesia como incidencia de efectos adversos<sup>256</sup>.

#### 1.4.4.3 *Efecto cardiovascular*

La dexmedetomidina genera un efecto hemodinámico típicamente bifásico. A concentraciones altas presenta un efecto hipertensivo y bradicardizante, mientras que a concentraciones bajas presenta un efecto hipotensor además de bradicardizante. La dexmedetomidina produce un descenso de la presión arterial media del 13-27%, que se mantiene tras el bolo inicial. El uso mantenido de altas dosis, entre 1,9-3,2 µg/mL, se han asociado a incrementos de la presión arterial media, sobrepasando el efecto hipertensivo al hipotensivo. Concentraciones plasmáticas elevadas se han asociado a incremento significativo

en las resistencias sistémicas y pulmonares, resultando en hipertensión arterial y pulmonar<sup>252</sup>. No se ha objetivado un efecto inotrópico negativo, aunque si reducción del gasto cardiaco al disminuir la frecuencia cardiaca<sup>247</sup>.

El efecto hipertensivo a concentraciones altas se explica al predominar la estimulación de los receptores alfa-2 B en el músculo liso vascular, provocando vasoconstricción e hipertensión. El aumento de las resistencias periféricas explica también el efecto bradicardizante por el reflejo de los baroreceptores. Tras la reducción de la concentración plasmática, predomina la estimulación alfa-2 A con efecto simpaticolítico inhibitorio, generando vasodilatación e hipotensión.

A nivel central, posee un efecto simpaticolítico al inhibir la secreción de catecolaminas, potenciando el efecto hipotensor y bradicardizante. Se ha observado una reducción mantenida de catecolaminas del 60-80% hasta el 92%<sup>257</sup>. Existe también un descenso del consumo de oxígeno miocárdico, como ocurre con otros alfa-2 agonistas, hasta del 17%<sup>258</sup>.

#### *1.4.4.4 Efecto respiratorio*

Al contrario que muchos fármacos anestésicos la dexmedetomidina induce una mínima depresión respiratoria incluso con dosis altas<sup>252</sup>. La seguridad de la dexmedetomidina a nivel respiratorio se ha confirmado con dosis muy por encima de los valores recomendados. En estudios en voluntarios sanos, dosis de hasta 19 µg/mL inducían sedación profunda sin afectar la función respiratoria y solo produjo un mínimo aumento de los niveles de CO<sub>2</sub> exhalados (3–4 mmHg)<sup>252</sup>. En un estudio comparativo entre remifentanilo y dexmedetomidina se comparó el volumen minuto y niveles de CO<sub>2</sub>, observándose con remifentanilo una reducción del volumen minuto respiratorio, incremento de CO<sub>2</sub> y mayor irregularidad respiratoria (apneas)<sup>259</sup>. Con dexmedetomidina no se observaron cambios significativos a pesar de utilizar dosis por encima

de lo recomendado. También se comprobó la respuesta fisiológica normal a un aumento de niveles de CO<sub>2</sub> (descrito en el sueño natural), disminuido con la sedación bajo remifentanilo y no con dexmedetomidina.

Al contrario que con fármacos opiáceos, benzodiacepinas o propofol, la dexmedetomidina puede administrarse sin un efecto negativo respiratorio en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o pendientes de progresión y destete de VMI.

#### *1.4.4.5 Efecto gastrointestinal*

La dexmedetomidina ha mostrado un mejor perfil con respecto a fármacos opiáceos en la motilidad gastrointestinal. En situación fisiológica, la dexmedetomidina posee un efecto inhibitorio sobre la motilidad en modelos animales<sup>260</sup> y en estudios realizados en voluntarios humanos sanos. En condiciones patológicas, posee un efecto protector sobre el aparato gastrointestinal, mejorando la situación hemodinámica y la mejoría del descanso y sueño post-operatorio, además de un mejor control del dolor y menor uso de opiáceos.

Estudios realizados en pacientes con dexmedetomidina epidural tras intervenciones laparoscópicas también se ha confirmado la mejoría de la motilidad gastrointestinal<sup>261,262</sup>, incluso estimulando el crecimiento de células epiteliales intestinales<sup>263</sup>. La dexmedetomidina también se ha asociado a un descenso de las náuseas y episodios eméticos, así como una inhibición de la secreción gástrica por las células parietales<sup>264</sup>.

#### *1.4.4.6 Acción endocrino-metabólica*

La dexmedetomidina presenta un efecto bifásico sobre el consumo de oxígeno global. Tras su administración se observa un incremento significativo seguido de un pronunciado descenso, que persiste hasta 1 hora después finalizar su administración<sup>265</sup>. Se ha descrito un

efecto hipotérmico al disminuir la capacidad de autorregulación de la temperatura corporal y reducir la termogénesis en el tejido adiposo marrón, innervado por el SNS<sup>266</sup>.

A nivel del control glucémico provoca un incremento inicial de la glucemia dosis dependiente al igual que otros alfa-2 agonistas<sup>265</sup>, mediado por la estimulación de receptores a nivel de células pancreáticas beta con efecto inhibitorio sobre la secreción de insulina.

#### *1.4.4.7 Efectos en otros órganos*

La dexmedetomidina produce un efecto antisialogogo<sup>267</sup>, disminuyendo la producción y secreción de saliva, lo que ha demostrado su utilidad en procedimientos realizados en vía orofaríngea. Los agonistas alfa-2 tienen también un efecto reductor de la presión intraocular, al disminuir la secreción de humor acuoso, útil para la realización de intervenciones oftálmicas<sup>268</sup>. A nivel del sistema musculo esquelético, la dexmedetomidina ha demostrado reducir la rigidez muscular inducida por agentes opiáceos en modelos animales<sup>269</sup>.

Se ha descrito también cierta acción diurética y natriurética, mediado por la inhibición de la secreción de vasopresina tanto a nivel del núcleo paraventricular en la neurohipófisis-hipotálamo y por su efecto directo sobre los túbulos colectores renales. Indirectamente, el efecto ansiolítico modula la secreción de hormonas frente al estrés, como la hormona antidiurética, contribuyendo a este efecto<sup>270</sup>.

#### *1.4.4.8 Propiedades órgano-protectoras*

La dexmedetomidina ha mostrado efectos beneficiosos en diversos órganos, ejerciendo un efecto protector principalmente anti-isquémico. El fármaco posee propiedades beneficiosas a nivel de la microcirculación, la inhibición de la respuesta inflamatoria y la modulación de vías celulares involucradas en la apoptosis celular.

A nivel cardiovascular existen mecanismos que explican el efecto protector: activación de proteínas pro-supervivencia, modulación de la respuesta oxidativa/inflamatoria y la activación de la enzima óxido nítrico sintasa (ONS) endotelial. La ONS es responsable en parte de la disfunción endotelial y la isquemia microvascular<sup>271</sup>, por lo que su activación favorece la microcirculación y atenúa la isquemia. En estudios animales se observó una reducción significativa del tamaño del infarto inducido (7% vs 22-24%)<sup>272</sup> y en pacientes post-operados cardiacos se ha observado una menor elevación de marcadores de daño miocárdico<sup>273-277</sup>. En un metanálisis en post-operados cardiacos, el uso de dexmedetomidina mostró un efecto antiarrítmico con un número de eventos significativamente menor (OR 7.2)<sup>276</sup>. En otro meta-análisis en pacientes no post-quirúrgicos, se asoció a un número menor de infarto no fatal (OR 0.26) e isquemia miocárdica (OR 0.26), aunque sin diferencias significativas. Se ha descrito una acción protectora por la activación de receptores imidazólicos<sup>278</sup> y la inhibición de la inflamación mediada por proteínas de alta movilidad (HMGB-1)<sup>279</sup>.

A nivel neurológico la dexmedetomidina también ejerce un efecto neuroprotector<sup>280</sup>, poco común entre sedantes. Al igual que a nivel cardiovascular, parece proteger del daño por isquemia/reperfusión<sup>281</sup> activando vías de señalización intra y extracelulares de efecto antiapoptótico<sup>282,283</sup>. La dexmedetomidina reduce la presión intracraneal, el flujo sanguíneo y la actividad metabólica neuronal al inhibir la liberación de neurotransmisores. Además, ha demostrado prevenir el delirium que es considerado como la manifestación de un daño neurológico agudo y la reducción de la disfunción cognitiva tras cirugía<sup>284</sup>.

La dexmedetomidina ha demostrado también una acción protectora en otros órganos como la atenuación del daño isquémico a nivel renal<sup>285</sup>, reducción del daño pulmonar en modelos animales<sup>286,287</sup>, daño hepático<sup>288</sup> y daño gastrointestinal por isquemia/reperfusión o endotoxemia<sup>289</sup>.

### 1.4.5 Interacciones farmacológicas y no farmacológicas

El uso de dexmedetomidina no se ha asociado a interacciones farmacocinéticas relevantes<sup>237,290</sup> con otros fármacos, por lo que no existen recomendaciones específicas. Existen casos raros de interacciones directas con algún fármaco como el tacrolimus, habitual en el trasplantado cardíaco<sup>291</sup>. También se ha descrito un aumento del 43% del aclaramiento plasmático de dexmedetomidina durante su uso con fármacos anticonvulsivantes. El uso de fármacos antidepresivos se ha asociado a alteraciones en el perfil farmacocinético y/o farmacodinámico potenciando su efecto sedante.

No se recomienda la administración junto con sangre o plasma. Se ha observado in vitro una inducción sobre las enzimas CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4) aunque estudios preclínicos sobre la metabolización hepática observaron que los valores inhibidores semi-máximos (IC50) son relativamente altos (0.65-70 microM) y dado que las concentraciones que se alcanzan son mucho menores (<10 a <0.04 IM) no es esperable que haya interacciones.

A nivel farmacodinámico, las dosis del fármacos deben ajustarse si se combina con otros agentes sedantes, hipnóticos u opiáceos. La dexmedetomidina reduce los requerimientos de otros anestésicos por adición o un efecto sinérgico; o alteración de su farmacocinética<sup>292</sup>:

- Propofol: Disminuye sus requerimientos por adición de efectos<sup>293</sup>.
- Opiáceos: Efecto sinérgico al estimular los alfa-2 C en médula espinal<sup>218</sup>.
- Benzodiacepinas: Efecto sinérgico con su uso en combinación<sup>294</sup>.
- Anestésicos inhalados: Efecto ahorrador con halotano o isoflurano, disminuyendo la concentración alveolar mínima<sup>295</sup>.

Los efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina deben tenerse en cuenta y debe ajustarse el uso de fármacos antihipertensivos o bradicardizantes durante su administración.

#### 1.4.6 Antagonistas

La posibilidad de revertir el efecto de un fármaco supone un gran atractivo en la práctica clínica diaria, aportando seguridad en su uso. La posibilidad de corregir de forma rápida, segura y eficaz los efectos del fármaco, incluido sus efectos adversos, supondría un incremento notable en la seguridad del fármaco, significando una probable expansión en el número de indicaciones médicas y facilidad de uso.

Existe un antagonista selectivo de los receptores alfa-2, el atipamezole, no aprobado en humanos. En un estudio realizado con el uso de atipamezole junto con dexmedetomidina en humanos, no acortó el tiempo al despertar aunque si se asoció a una recuperación motora más rápida<sup>296</sup>. Su uso en animales ha sido ineficaz para revertir la depresión hemodinámica<sup>297</sup>.

A pesar de no existir fármacos antagonistas eficaces, los efectos de la dexmedetomidina pueden ser contrarrestados mediante el uso de fármacos simpaticomiméticos, anticolinérgicos o drogas vasoactivas, permitiendo estabilizar al paciente a la espera del rápido cese de acción de la dexmedetomidina.



### 1.4.7 Efectos adversos

La gran expansión del uso de dexmedetomidina ha permitido recabar experiencia acerca de su uso y sus efectos adversos en múltiples perfiles de pacientes<sup>141,277,298-303</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo hemodinámico, hipotensión arterial y bradiarritmias, con una incidencia del 9-12%<sup>304</sup> hasta el 30% en vida real en UCI<sup>303</sup> e incluso 44%<sup>78</sup>. A dosis altas se han descrito casos de bloqueo auriculo-ventricular de primer y segundo grado<sup>305</sup>, bradicardia severa o incluso PCR<sup>306</sup>. Los efectos hemodinámicos son la razón por la que se especifica en ficha técnica que su administración se realice bajo monitorización hasta al menos 1 hora después de su uso<sup>237</sup>. Existen otros efectos adversos menos frecuentes como xerostomía, náuseas, distensión abdominal... En la tabla se exponen según frecuencia y localización.

**Tabla 10. Principales reacciones adversas por sistemas.**

Sistema/aparato	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Metabólicos o nutrición</b>		Hiperglucemia, hipoglucemia*	Acidosis metabólica*, hipoalbuminemia*	
<b>Psiquiátrico</b>		Agitación *	Alucinaciones*	
<b>Cardiaco</b>	Bradicardia	Isquemia/infarto*, Taquicardia	Bloqueo auriculoventricular primer grado, gasto disminuido*	
<b>Vascular</b>	Hipotensión, hipertensión			
<b>Respiratorio</b>	Depresión respiratoria		Disnea*, apnea*	
<b>Gastrointestinal</b>		Náuseas, vómitos, xerostomía.	Distensión abdominal*	
<b>Renal y urinarios</b>				Poliuria
<b>Generales y otros</b>		Síndrome abstinencia, hipertermia*	Ineficacia farmacológica, sed*	

*Clasificación: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.\* Reacciones adversas que corresponden a las de ensayos clínicos en UCI. (Ficha Técnica Dexmedetomidina, disponible: <http://www.cima.aemps.es>)*

La mayoría de la evidencia científica acerca del uso de dexmedetomidina en el paciente cardiológico agudo se extrapola de estudios realizados en UCIs generales o unidades de post-operados cardiacos. En dos ensayos aleatorizados sobre pacientes en UCI, se comparó dexmedetomidina frente a midazolam (MEDEX) y propofol (PRODEX)<sup>307</sup>. La dexmedetomidina presentó mayor incidencia de eventos adversos con respecto midazolam (hipotensión 20,6% vs 11,6%; bradicardia 14,2% vs 5,2%), sin diferencias con respecto al propofol. Estudios posteriores en UCIs, incluido un metanálisis, confirmaron una mayor incidencia de bradicardia (RR 1,95) e hipotensión arterial (RR 1,2) pero asociándose a la reducción de la estancia en UCI y menor tiempo de VMI e incidencia de delirium<sup>300,307-309</sup>. Sin embargo no todos los ensayos han mostrado este beneficio, un reciente ensayo multicéntrico sobre el uso de dexmedetomidina durante VMI en UCI no mostró mejoría pronóstica de los pacientes y sí mayor incidencia de eventos adversos<sup>310</sup>.

En pacientes post-operados cardiacos, la dexmedetomidina ha mostrado un buen perfil de seguridad<sup>277,305,311-313</sup>. La tasa de eventos adversos hemodinámicos con dexmedetomidina como anestésico fue similar a el propofol<sup>313</sup>, al igual que durante su uso como coadyuvante analgésico<sup>311</sup>. En un metanálisis sobre pacientes post-operados cardiacos, la dexmedetomidina se asoció a una tasa mayor de bradiarritmias (3,5 veces mayor) y menor tensión arterial media, aunque sin más complicaciones hemodinámicas<sup>305</sup>.

Los estudios realizados en el paciente cardiológico agudo no quirúrgico son prácticamente inexistentes. Únicamente un pequeño estudio unicéntrico observacional realizado en UCIC médica analizó la seguridad de la administración de dexmedetomidina en estos pacientes, con una tasa de efectos adversos del 13,5% y una tasa de suspensión del fármaco del 8,1%, concluyendo que la dexmedetomidina presentaba un buen perfil de seguridad en el paciente médico cardiológico agudo<sup>302</sup>.

### 1.4.8 Indicaciones de uso y beneficios

En 1999 la primera indicación aprobada para el uso de dexmedetomidina en humanos fue la sedación de pacientes adultos bajo soporte con VMI durante un máximo de 24 horas<sup>290</sup>. En 2008, la actualización de la ficha técnica añadió la indicación de uso como sedante en pacientes en preoperatorio, durante intervenciones quirúrgicas y durante la realización de procedimientos diagnósticos-terapéuticos. En 2011, la dexmedetomidina fue aprobada por las autoridades de la Unión Europea para la sedación no profunda de pacientes adultos ingresados en UCIs<sup>237</sup>, siendo obligatoria la monitorización cardiaca continua durante la infusión del fármaco y hasta 1 hora después de su suspensión.

Las atractivas características de la dexmedetomidina explican el incremento exponencial de su uso: inicio y fin de acción rápidos, ausencia de depresión respiratoria, sedación consciente y efecto preventivo/terapéutico sobre el delirium. En los últimos años, ha sido frecuente su uso fuera de indicación autorizada (“off-label”), cuya experiencia y buenos resultados se han descrito ampliamente en la literatura<sup>32,314–316</sup>. En un estudio internacional a nivel europeo, las principales indicaciones de uso de dexmedetomidina fueron la sedación en pacientes adultos en UCI (78.6%), sedación peri-operatoria (15,5%) y la realización de procedimientos (5%); siendo el 86% de los casos pacientes adultos, el resto pediátricos<sup>317</sup>.

#### *1.4.8.1 Indicaciones aprobadas: Sedación en UCI*

La primera indicación de uso formal de la dexmedetomidina fue la sedación en pacientes con IOT y VMI durante su estancia en UCI. Gracias a los buenos resultados y la experiencia recogida se amplió su indicación a todo adulto ingresado en UCI que precisara de sedación no profunda (equivalente en escala RASS de 0 a –3). En la actualidad, la dexmedetomidina es el fármaco recomendado por las prácticas de guía clínica para el tratamiento y profilaxis de la

tríada del paciente crítico: dolor, agitación y delirium<sup>33</sup>. En las UCIs el uso principal de este fármaco se centra en pacientes bajo VMI, VMNI o durante la realización de procedimientos.

La posología recomendada en estas indicaciones es la administración mediante perfusión continua intravenosa a una velocidad inicial de 0,7 microgramos/kg/h y ajuste posterior según el nivel de sedación deseado (entre 0,2 y 1,4 microgramos/kg/h). La dosis de carga se recomienda únicamente en los casos de sedación para la realización de procedimiento.

Se han descrito múltiples beneficios del uso de dexmedetomidina en pacientes ingresados en UCIs, mostrando reducir el tiempo de VMI y la estancia en UCI. En el estudio MIDEX<sup>307</sup>, citado previamente, la dexmedetomidina redujo el tiempo de VMI y la duración de la estancia en comparación con el uso de midazolam. Múltiples estudios posteriores han corroborado estos resultados, además de un efecto preventivo y terapéutico sobre el delirium<sup>32,135,304,313,315</sup>. En una revisión Cochrane, la dexmedetomidina redujo el tiempo de VMI un 22% y la estancia en UCI un 14%, aunque sin diferencias en mortalidad<sup>318</sup>. También se ha descrito un efecto ahorrador de otros sedantes al potenciar el efecto de sedante-analgésicos por ejemplo de benzodiazepinas u opiáceos<sup>319</sup>.

#### *1.4.8.2 Indicación aprobada: Uso en procedimientos*

La segunda indicación formal aprobada para la dexmedetomidina es su uso en pacientes no intubados, antes y/o durante procedimiento diagnósticos o quirúrgicos que requieran de sedación. La posología que se recomienda tiene en cuenta el tipo de procedimiento, debiendo ajustarse en pacientes mayores de 65 años o insuficiencia hepática:

- Procedimiento general: Perfusión de carga a 1 microgramo/kg/h durante 10 minutos. Posteriormente perfusión de mantenimiento a 0.6 microgramos/kg/h ajustando hasta conseguir el efecto clínico deseado.

- Procedimientos menores (ej. cirugía oftálmica): la dosis de carga puede reducirse a 0,5 microgramos/kg/h. Posterior perfusión habitual y ajuste hasta conseguir sedación necesaria.
- Intubación fibroscópica en pacientes despiertos: se recomienda la dosis de carga de 1 microgramo/kg/h durante 10 minutos y posterior perfusión de mantenimiento a 0,6 microgramos/kg/h hasta que el tubo esté colocado y asegurado.

El uso de dexmedetomidina es especialmente beneficioso en procedimientos realizados en pacientes asmáticos, obesos, EPOC o con síndrome de apnea obstructiva del sueño, gracias a la mínima depresión respiratoria<sup>320</sup> y un efecto broncodilatador e inhibidor de laringoespasmo<sup>321</sup>, muy útil durante la intubación.

Con estos beneficios y facilidad de uso, se ha extendido a muchos tipos de procedimientos. Uno de los ámbitos donde más beneficios ha demostrado es en neurocirugía, especialmente en las intervenciones con el paciente despierto<sup>322</sup>, al no interferir en la realización de test neuropsicológicos intra-procedimiento y donde ha demostrado un menor tiempo hasta el despertar en comparación con propofol <sup>323</sup>. En aquellas intervenciones que requieren de la participación activa del paciente en una fase de la cirugía (ej. colocación de electrodos en el caso de la enfermedad de Parkinson, el tratamiento quirúrgico de la epilepsia o las cirugías en el área de Broca o Wernicke) los sedantes habituales requieren de la extubación intra-procedimiento con las complicaciones que ello conlleva; evitándose con la dexmedetomidina<sup>324</sup>. Su utilidad también se ha demostrado en intervenciones en médula espinal, donde se requiere que la sedación no afecte a la respuesta neuronal o potenciales evocados<sup>325</sup>. Otros ejemplos son las intervenciones en el ámbito otorrinolaringológico, donde la inhibición de los reflejos en la vía respiratoria reducen las necesidades de medicaciones bloqueantes neuromusculares<sup>326</sup>, y el efecto anti-sialagogo facilita las intervenciones.

#### 1.4.8.3 Indicaciones no aprobadas

##### Coadyuvante anestésico

El uso de dexmedetomidina como coadyuvante anestésico está muy extendido, buscando un efecto aditivo o sinérgico con otros fármacos para disminuir sus requerimientos o buscando efectos específicos de la dexmedetomidina como el efecto simpaticolítico. Su uso está especialmente recomendado en pacientes de riesgo de complicaciones respiratorias, como pacientes obesos, SAOS, EPOC o asmáticos.

La dexmedetomidina es útil en la inducción, dadas las propiedades analgésicas y ansiolíticas. Su uso en combinación con anestésicos inhalados ha mostrado una disminución de la dosis requerida con isofluorano y halotano<sup>295</sup>. En el post-operatorio ha demostrado la reducción del dolor, del uso de opiáceos y menor incidencia de náuseas en múltiples escenarios quirúrgicos<sup>327</sup>, incluido cirugía cardíaca<sup>328</sup> o cirugía vascular<sup>329,330</sup>. Otros campos donde ha demostrado beneficio han sido: intervenciones neuroquirúrgicas<sup>331</sup>, cirugías oftálmicas<sup>268</sup>, cirugía laparoscopia ginecológica<sup>332</sup>, cirugía colorrectal<sup>333</sup>, cirugía de mama<sup>334</sup> o tiroidea<sup>335</sup>.

En cirugía cardíaca la utilidad de la dexmedetomidina está ampliamente respaldada<sup>275,276,305,336</sup>. En un metanálisis la dexmedetomidina se asoció a una reducción del tiempo de cirugía, tiempo de estancia en UCI, menor incidencia de taquiarritmias y menor incidencia de delirium, aunque con una mayor tasa de bradicardia<sup>305</sup>. Además se le ha descrito un efecto protector miocárdico<sup>276</sup>, asociándose a menor isquemia, IAM y mortalidad<sup>337</sup>. La dexmedetomidina también aporta beneficios en pacientes con cardiopatías congénitas intervenidas, reduciendo la incidencia de arritmias post-operatorias<sup>338</sup>.

## Prevención de la agitación y el delirium

Varios ensayos sobre dexmedetomidina en el control de la agitación del paciente en UCI han mostrado beneficio al disminuir la necesidad de medidas físicas, menor estancia hospitalaria, menos días bajo VMI y menor uso de otros sedantes<sup>30,339</sup>. La dexmedetomidina ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del delirium en el paciente crítico y su uso ha parece reducir su incidencia con respecto a otros sedantes habituales<sup>78,128</sup> y poseer un efecto preventivo<sup>79,129</sup>. Esto se explica en parte por la reducción de las necesidades de otros fármacos sedantes como benzodiacepinas<sup>151</sup>, el efecto protector neuronal<sup>282</sup>, un mejor control del dolor<sup>304</sup>, la sedación consciente y el efecto ansiolítico mejorando la orientación y descanso del enfermo.

En pacientes sometidos a IOT y VMI<sup>340</sup>, son varios los estudios que han demostrado su beneficio y se recomienda su uso en estos pacientes. El inicio de dexmedetomidina en pacientes con diagnóstico de delirium se asoció a una reducción del tiempo a extubación y el tiempo con necesidad de VMI<sup>135</sup>. En el paciente no intubado la dexmedetomidina también se ha mostrado eficaz en controlar la agitación del delirium hiperactivo en aquellos resistentes a haloperidol, además de una relación coste-efectividad favorable y seguridad debido a la mínima depresión respiratoria de la dexmedetomidina<sup>341</sup>.

En pacientes post-operados cardiacos también ha demostrado reducir la incidencia de delirium (17.5% vs 31.5%) y su duración con respecto al uso de sedantes rutinarios como el propofol<sup>336</sup>. Otros estudios también han demostrado superioridad con respecto a la incidencia de delirium en comparación con opiáceos<sup>342</sup>. En un estudio realizado en post-operados de edad avanzada, la dexmedetomidina se asoció a una mejor supervivencia a los 2 años, mejoría cognitiva y calidad de vida<sup>343</sup>. El efecto preventivo en la aparición de agitación y delirium ha justificado su uso profiláctico como coadyuvante anestésico, con el objetivo de reducir su incidencia en el post-operatorio aunque un ensayo reciente en pacientes post-operados no cardiacos no demostró este beneficio<sup>344</sup>.

### Insomnio en UCI

El uso de dexmedetomidina como fármaco hipnótico en UCIs está descrito en la literatura y este uso es bastante frecuente en la práctica clínica real por su facilidad de uso. La posibilidad de una sedación con una fisiología parecida al sueño normal ha justificado su uso para potenciar el descanso de los pacientes<sup>345</sup>, aunque solo se ha demostrado un escaso beneficio de la calidad del sueño<sup>346</sup>.

### Control del dolor

La dexmedetomidina consigue una mejoría del dolor post-operatorio y una reducción del uso de fármacos opiáceos. Su uso es beneficioso como coadyuvante en anestesia regional y bloqueo nervioso, demostrando una prolongación del efecto analgésico<sup>347</sup>. Se ha descrito el uso de dexmedetomidina vía neuroaxial para el tratamiento del dolor somático y visceral, disminuyendo la intensidad del dolor y la duración de la analgesia<sup>348</sup>. En el ámbito de la cirugía cardíaca se ha asociado a una reducción del dolor tras esternotomía<sup>349</sup>. También ha mostrado una reducción del dolor neuropático crónico y del dolor terminal refractario a ketamina, clonidina y lidocaína, mejorando la analgesia y el uso de opiáceos<sup>350</sup>.

### Tratamiento de la abstinencia a sustancias

Los fármacos  $\alpha 2$ -agonistas se han usado para controlar la hiperactividad simpática asociada a los cuadros de abstinencia y el control de la agitación en estos pacientes. No existe evidencia consolidada en estas indicaciones, aunque si se han descrito series de pacientes en las que la dexmedetomidina resultó útil en pacientes con síndrome de abstinencia a opiáceos o benzodiacepinas, atenuando los efectos hemodinámicos del cuadro simpaticomimético<sup>351</sup>. También ha sido utilizada para el síndrome de abstinencia alcohólica junto con benzodiacepinas, por su efecto ansiolítico y simpaticolítico. En un estudio retrospectivo, la dexmedetomidina se asoció a una reducción de la sintomatología asociada al síndrome de abstinencia pero mayor estancia hospitalaria<sup>352</sup>.



## 1.4.9 Uso en poblaciones especiales

### 1.4.9.1 *Insuficiencia renal*

La dexmedetomidina es metabolizada principalmente por vía hepática, por lo que la disfunción renal no influye en la farmacocinética del fármaco. En estudios comparativos entre pacientes con enfermedad renal avanzada (aclaramiento de creatinina <30) y voluntarios sanos, no se encontraron diferencias en el volumen de distribución o aclaramiento<sup>243</sup>.

### 1.4.9.2 *Insuficiencia hepática*

Los pacientes con disfunción hepática presentan un descenso del aclaramiento del fármaco y además un aumento de la fracción no unida a proteínas. En los estudios previos a la comercialización, se describió un aclaramiento del 74%, 64% y 53% con disfunción hepática ligera, media y severa respectivamente, en comparación con sujetos sanos. La unión a proteínas plasmáticas se describen del 87%, 86% y 82% en pacientes con disfunción ligera, media o severa. La posología debe adecuarse en función del grado de disfunción hepática del paciente, ajustando el régimen de dosis y reduciéndose la pauta posológica.

### 1.4.9.3 *Población pediátrica*

El uso de dexmedetomidina en niños se considera fuera de indicación autorizada en España. Sin embargo la experiencia con este fármaco está ampliamente descrita en la literatura y su uso es cada vez más frecuente, con un perfil de seguridad similar al de los adultos. Las indicaciones más frecuentes de su uso son como coadyuvante anestésico (general o regional), procedimientos médicos o quirúrgicos y sedación en UCI pediátricas<sup>353,354</sup>.

La profundización en la farmacocinética, farmacodinamia e indicaciones de uso en la población pediátrica se encuentran fuera de los objetivos de este trabajo.

#### *1.4.9.4 Ancianos*

No se recomienda un ajuste de dosis con respecto a la edad, pero si queda recogido en ficha técnica la necesidad de tener precaución con respecto a los efectos hemodinámicos en estos pacientes al ser propensos a la hipotensión y pueden requerir reducción de la dosis<sup>237</sup>.

Los estudios realizados acerca de la farmacocinética de la dexmedetomidina no han descrito influencia significativa de la edad<sup>242,248</sup>, aunque si que se ha descrito la edad como factor responsable de la variabilidad en la distribución, aclaramiento y eliminación del fármaco. En cuanto a la farmacodinamia, la edad debe tenerse en cuenta en cuanto al efecto sedante, ya que se necesitan dosis menores de dexmedetomidina para el mismo grado de sedación para pacientes ancianos en comparación con pacientes jóvenes.

#### 1.4.10 Síndrome de abstinencia a dexmedetomidina

La supresión brusca de fármacos agonistas alfa-2 tras un uso prolongado se ha asociado, aunque de forma infrecuente, a la aparición de un síndrome de abstinencia. La aparición de este síndrome, predominantemente en forma de agitación o hipertensión arterial tras la interrupción del fármaco, se explica por un efecto rebote en la concentración de catecolaminas y el aumento de la sensibilidad de los receptores lo que provoca: hipertensión, taquicardia, insomnio, sudoración, agitación, ansiedad y temblor.

La aparición de este síndrome está bien documentado con el cese de clonidina<sup>355</sup>. El primer caso descrito con dexmedetomidina fue en 2006<sup>356</sup>, en un caso pediátrico con la retirada del fármaco tras 2 meses de tratamiento. Posteriormente, se han descrito casos aislados aunque de forma esporádica.

Para la prevención o el tratamiento de este síndrome tras el uso de dexmedetomidina, el agente terapéutico más utilizado es la clonidina, con dosis de 0,1-0,3mg por vía oral cada 6-8 horas y con pauta descendente. Su uso se ha mostrado seguro y ha demostrado favorecer el destete y prevenir este cuadro en pacientes con pautas prolongadas (>72 horas) y además un control eficaz del síndrome en caso de su aparición<sup>357</sup>.

#### 1.4.11 Dexmedetomidina en el paciente cardiológico

La expansión del uso de dexmedetomidina ha permitido adquirir cierta experiencia en pacientes cardiopatas. Sin embargo la mayor parte de la evidencia se extrapola de estudios realizados en pacientes post-quirúrgicos cardíacos, siendo la experiencia en UCICs limitada.

##### *1.4.11.1 Dexmedetomidina en las principales cardiopatías*

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de dexmedetomidina son de tipo hemodinámico por lo que el paciente cardiológico agudo es potencialmente más vulnerable. Sin embargo, la experiencia con dexmedetomidina ha mostrado excelentes resultados:

- Insuficiencia cardíaca: Se asocia a una reducción del gasto cardíaco aunque solo se han demostrado pequeños cambios. En voluntarios sanos no produjo cambios perceptibles en la función ventricular independientemente de la dosis utilizada<sup>358</sup> y en pacientes pediátricos no mostró deterioro de la situación hemodinámica ni peor pronóstico<sup>359</sup>.
- Cardiopatía valvular: La mayoría de la evidencia proviene de implantes valvulares o valvuloplastias percutáneas. Aunque algunos trabajos mostraron mayor tasa de hipotensión y bradicardia que con propofol<sup>360</sup>, estudios más recientes han mostrado su eficacia y seguridad en procedimientos como TAVIs<sup>361</sup>, reduciendo el uso de vasopresores en comparación con propofol u opiáceos<sup>362</sup>.
- Cardiopatía isquémica: En voluntarios sanos parece reducir el flujo coronario y aumentar las resistencias coronarias<sup>363</sup>. Posee un efecto cardioprotector anti-isquémico en post-operados cardíacos: menor tamaño del IAM, mejor función ventricular, menor tasa de IAM perioperatorio e ictus<sup>271,364</sup>. Algunos estudios han identificado la enfermedad coronaria como predictor hipotensión durante su uso<sup>365</sup>.
- Arritmias: El efecto antiarrítmico proviene del efecto simpaticolítico. Se ha descrito un aumento del umbral para la aparición de arritmias auriculares y ventriculares<sup>301,338</sup>.

#### *1.4.11.2 Dexmedetomidina en UCICs*

La gravedad del paciente cardiológico agudo no debe significar un impedimento para el adecuado manejo del dolor, agitación y delirium siguiendo las recomendaciones establecidas<sup>33</sup>. El uso de dexmedetomidina está recomendado en unidades de cuidados críticos como las UCICs<sup>255,366</sup>, al reducir los tiempos de VMI, daño tisular en múltiples órganos<sup>287,312,367,368</sup>, prevención y tratamiento del delirium<sup>135,369</sup> y menor estancia hospitalaria y consumo de recursos<sup>300</sup>.

La evidencia acerca de dexmedetomidina en UCICs se extrapola principalmente de estudios realizados en post-operados cardiacos, con buenos resultados en cuanto a seguridad<sup>305</sup> al presentar una tasa de eventos adversos similar con otros sedantes<sup>313</sup> e incluso un efecto antiarrítmico<sup>277</sup>. A pesar del potencial beneficio de este fármaco en los pacientes ingresados en UCICs, su uso se ha restringido principalmente por los efectos adversos previamente descritos, potencialmente peligrosos en pacientes con patología cardiovascular en situación de inestabilidad hemodinámica o con alteraciones de la conducción cardiaca<sup>299,300,315</sup>.

## 2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 **Justificación e Hipótesis**

#### 2.1.1 Justificación

El descubrimiento de la dexmedetomidina responde a la necesidad de mejorar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos sedantes actuales. Las características de este fármaco agonista alfa-2 adrenérgico se acercan al sedante ideal, permitiendo una sedación consciente sin riesgo de depresión respiratoria, inicio y fin de acción rápidos y diversos efectos beneficiosos añadidos como la prevención y reducción del delirium, reducción del número de días de VMI, estancia hospitalaria y reducción de costes.

Los pacientes ingresados en las UCICs presentan unas características y complejidad equiparables a los pacientes ingresados en UCI generales, recibiendo frecuentemente medicación sedante-analgésica durante su estancia. Las propiedades de la dexmedetomidina han despertado su interés en estas unidades y dada su facilidad de uso y los potenciales beneficios en los pacientes cardiológicos han extendido su uso poco a poco en las UCICs.

Sin embargo, su uso aun no está plenamente establecido. Los efectos adversos más frecuentes de tipo hemodinámico suponen una preocupación en los pacientes cardiológicos agudos, en frecuente situación de inestabilidad y potencialmente vulnerables. Además, la evidencia entre los pacientes cardiopatas agudos es prácticamente inexistente.

Las dudas acerca de su seguridad hacen necesario recabar evidencia mediante la realización de estudios que esclarezcan el perfil de seguridad y eficacia del uso del fármaco en estos pacientes. Para ello, diseñamos un registro multicéntrico prospectivo que permitiera recabar información acerca del patrón de uso del fármaco en vida real en UCICs, esclareciendo las principales indicaciones de uso y la posología habitual en este tipo de pacientes. Para evaluar el perfil de seguridad del fármaco se notificaron los efectos adversos acontecidos relacionados

con el fármaco y su repercusión clínica, así como los tiempos de estancia en UCIC/hospitalaria y mortalidad. Se recogieron también parámetros indirectos relacionados con la eficacia del fármaco en estos pacientes, tales como la incidencia del delirium, el uso de medicación sedante adyuvante, la tasa de reintubación y los tiempos de ventilación mecánica.

Mediante este trabajo, aunque de carácter observacional, se obtiene una valiosa información acerca de la dexmedetomidina en UCICs, prácticamente inexistente. Obtener mayor evidencia del uso de este fármaco e intentar esclarecer su eficacia y seguridad en este subgrupo de pacientes permitiría extender su uso y corroborar los beneficios demostrados en el paciente crítico en el paciente agudo cardiovascular.

### 2.1.2 Hipótesis

Nuestra hipótesis es que el uso de la dexmedetomidina beneficiaría a los pacientes cardiológicos agudos de estas unidades al igual que los pacientes en UCIs generales, con un buen perfil de seguridad y eficacia. Estos pacientes presentan una alta prevalencia de delirium, frecuente necesidad de VMI y la realización de procedimientos diagnóstico-terapéuticos invasivos, donde la dexmedetomidina ha demostrado ampliamente su utilidad y beneficio con respecto a otros fármacos sedantes. La evidencia actual, extrapolada de estudios en pacientes post-operados cardiacos, muestran un aceptable perfil de eficacia y seguridad.

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivos principales:

- Describir el patrón de uso real de dexmedetomidina en las unidades de cuidados cardiológicos agudos.
  - Indicaciones de uso principales y secundarias.
  - Posología del fármaco.
- Evaluar la seguridad de la dexmedetomidina en pacientes cardiológicos agudos mediante la notificación de efectos adversos y la repercusión clínica-pronóstica.
- Evaluar la eficacia del fármaco en este subgrupo de pacientes.

### 2.2.2 Objetivos secundarios:

- Describir el perfil clínico del paciente ingresado en UCICs bajo tratamiento con dexmedetomidina: variables demográficas, comorbilidades, uso de soporte inotrópico o mecánica, necesidad de IOT y VM y estancia hospitalaria.
- Comparación de la posología del fármaco en función del diagnóstico del paciente y la indicación de dexmedetomidina.
- Describir la incidencia del delirium en UCICs y el efecto del uso de dexmedetomidina.



## 3 MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se diseñó un registro hospitalario multicéntrico prospectivo con el objetivo de recabar información sobre el uso de dexmedetomidina y las características de los pacientes bajo su tratamiento durante el ingreso en UCICs de centros hospitalarios de tercer nivel en España.

El proyecto investigador, la hoja de información al paciente, el consentimiento informado y la propuesta formal del estudio fueron evaluados por el comité de ética de la investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón con dictamen favorable; así como por los comités éticos de los otros centros participantes. Esta evaluación aseguró el cumplimiento de los requisitos legales, la idoneidad de la realización del estudio, la capacitación de los investigadores y los medios disponibles, así como el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica<sup>370</sup>. Esta tesis sigue los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Tras la elaboración del diseño y la evaluación favorable del comité ético, se invitó formalmente a participar a aquellos centros hospitalarios españoles de tercer nivel que poseían una UCIC en funcionamiento dentro de la cartera de servicios del servicio de cardiología. Solo aquellas unidades que cumplían con la definición de UCIC fueron consideradas para la invitación: unidad dedicada y especializada en el cuidados del paciente agudo cardiovascular con el equipamiento material y personal adecuado<sup>371</sup>.

Previamente al inicio del registro se establecieron los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes (anexo 3), siendo prácticamente todos aquellos que recibieran dexmedetomidina durante el ingreso. Se definieron también en detalle los datos específicos a recabar por paciente, escogiendo una serie de variables de interés que se especifican en el siguiente apartado.

Los pacientes incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado, o bien, en caso de que el paciente no se considere capacitado para hacerlo, un familiar firmó el

consentimiento en su nombre. Si la situación clínica mejoraba, era firmado posteriormente por el paciente.

Dado el carácter observacional del estudio, la decisión de indicar el uso de dexmedetomidina y el ajuste de la posología fueron realizados en todos los casos de forma totalmente independiente por el equipo médico responsable en cada centro. Aunque cada centro decidiera independientemente la indicación y pauta del fármaco, se compartieron las recomendaciones acerca de la administración de dexmedetomidina según el fabricante y la posología recomendada en la ficha técnica del medicamento aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>237</sup>: administración por vía intravenosa en perfusión continua, ajustada entre 0.2 and 1.4 mcg/kg/h con el objetivo de alcanzar el nivel deseado de sedación recomendado evaluado mediante la escala RASS<sup>70</sup>.

En aquellos centros que aceptaron participar se asignó al menos un investigador responsable de realizar la inclusión de los pacientes y recogida de datos, que fueron extraídos de la historia clínica del paciente durante el ingreso o tras el alta hospitalaria. Para facilitar y estandarizar la recogida de los datos en los distintos centros, se elaboró un formulario (Anexo 4) que debía ser cumplimentado en cada paciente por el investigador responsable y que fue proporcionado por igual a todos los centros al inicio del periodo de inclusión.

Tras finalizar el periodo de inclusión y completar la recogida de información, se reunieron los datos procedentes de todos los centros para su procesamiento y análisis estadístico. Tras la obtención de los resultados se elaboró una discusión científica y se extrajeron las conclusiones.

## 3.2 TAMAÑO MUESTRAL

No se pudo realizar un cálculo muestral clásico al tratarse de estudio observacional del uso en vida real del fármaco. Para la estimación del número de pacientes necesario, se usó como referencia la experiencia previa en un registro unicéntrico español que incluyó en torno a 100 pacientes, resultando un tamaño muestral insuficiente para extraer conclusiones estadísticamente significativas en distintos subgrupos<sup>302</sup>.

Se estimó una participación activa de 15-20 centros, los cuales aportarían al registro un número variable de casos, entre 10 y 50 pacientes dependiendo del volumen de pacientes en cada centro, la casuística clínica y la frecuencia de uso del fármaco. El tamaño muestral final suficiente estimado entre todos los centros fue entre 400-500 pacientes. Se estableció un periodo de reclutamiento entre 6-12 meses para la recogida de información e inclusión de pacientes, con la posibilidad de prolongar o recortar su duración en función del ritmo de inclusión.

### 3.3 VARIABLES A ESTUDIO

En el diseño del registro se establecieron una serie de variables de interés que permitieran conocer el patrón de uso de la dexmedetomidina y el perfil clínico de los pacientes, para lo que se eligieron datos demográficos básicos y variables clínicas/farmacológicas de interés clínico, recogidas en el Anexo 5, basándonos en estudios previos sobre dexmedetomidina y las variables analizadas.

#### 3.3.1 Definiciones

##### 3.3.1.1 *Antecedentes médicos y variables clínicas*

La prevalencia de comorbilidades se extrajo de los antecedentes clínicos de los pacientes recogido en la historia clínica. Se consideró la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en caso de diagnóstico previo mediante estudio funcional respiratorio, en cualquier grado de severidad. Se consideró la presencia de enfermedad renal crónica en el caso de diagnóstico establecido previo, con un filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD menor de 60 mililitros por minuto. Se recogió el diagnóstico previo de cualquier grado de hepatopatía crónica, enfermedad vascular periférica y el antecedente de accidente cerebrovascular aunque solo se tuvo en cuenta el antecedente de ictus con secuelas de cualquier severidad. También se registró la presencia de deterioro cognitivo diagnosticado previamente.

El diagnóstico al ingreso se estableció como el diagnóstico principal establecido por el equipo médico que justificaba el ingreso del paciente en la UCIC y la necesidad de cuidados críticos. En aquellos pacientes con síndrome coronario agudo, IAM con o sin elevación del segmento ST, se registró la severidad del IAM en función de la situación hemodinámica mediante la escala de Killip and Kimbal<sup>8</sup>. En todos los pacientes se realizó un ecocardiograma transtorácico al ingreso, permitiendo registrar la presencia de disfunción ventricular izquierda

y/o de ventrículo derecho. En el caso de la función del ventrículo izquierdo, se registró la fracción de eyección exacta en cada paciente y en caso de existir disfunción sistólica se clasificó en distintos grados de severidad en base a los criterios establecidos por la sociedad europea de cardiología<sup>187</sup>.

El diagnóstico de delirium durante el ingreso en la UCIC se realizó siguiendo los criterios diagnósticos de la DSM-V<sup>102</sup>, evaluándose mediante la escala validada CAM-ICU que se realizaba de forma rutinaria por el personal de enfermería a los pacientes durante el ingreso. El nivel de agitación de los pacientes se evaluó mediante la escala validada RASS<sup>70</sup>. El estado cognitivo al alta fue evaluado mediante la escala CPC (“Cerebral categories performance”)<sup>372</sup> en aquellos pacientes que fueron diagnosticados de PCR a su ingreso, de cara a evaluar la situación neurológica al alta. Se registró también la aplicación de hipotermia terapéutica en pacientes con PCR, teniendo solo en cuenta aquellos en lo que no se hubiera interrumpido la terapia por inestabilidad hemodinámica u otra causa.

Se registraron aquellos pacientes que precisaron IOT y soporte con ventilación mecánica durante el ingreso, además de la duración del soporte ventilatorio mecánico sea cual fuese el modo ventilatorio. También se analizó la necesidad de traqueostomía y la necesidad de reintubación precoz o tardía, considerando reintubación precoz aquella acontecida en las primeras 24 horas, y tardía >24 horas.

### *3.3.1.2 Variables asociadas a dexmedetomidina*

La indicación para el uso de dexmedetomidina fue recogida en cada uno de los pacientes y fue distribuida en 5 categorías: sedación para la realización de procedimiento, sedación durante soporte con VMNI, sedación durante soporte con VMI, progresión respiratoria y destete y delirium. En el caso de una indicación añadida para el uso de dexmedetomidina durante el

ingreso en UCIC, se recogió como “indicación añadida”, también distribuida en esas 5 categorías.

Se recogió la dosis media de dexmedetomidina y la duración del tratamiento en horas bajo perfusión con el fármaco. La dosis de carga de dexmedetomidina se definió como la administración de un bolo inicial de 1 mcg/kg/h durante 10 minutos, tal y como se indica en la ficha técnica del medicamento<sup>237</sup>.

En cuanto al registro de eventos adversos se definieron previamente al estudio. Se definió “hipotensión arterial” como tensión arterial sistólica por debajo de 80mmHg e “hipertensión arterial” como tensión arterial sistólica mayor de 160mmHg. Se consideró “bradicardia” en el caso de frecuencia cardíaca por debajo de los 40 latidos por minuto, por debajo de la definición de bradicardia sinusal (<60 latidos por minuto) buscando una mayor especificidad dada la relativa frecuencia del uso de fármacos frenadores en estos pacientes. La prolongación del intervalo QT se consideró en caso de presentar QT corregido de >470ms en varones o QT corregido de >480ms en mujeres, siendo la medición corregida por la frecuencia cardíaca mediante las fórmulas de Bazzet. En el caso de sospechar síndrome de hipersensibilidad secundario a la dexmedetomidina, el diagnóstico debía ser confirmado por un especialista en alergología.

### 3.4 MONITORIZACIÓN DE LA SEGURIDAD

En todos los centros se realizó una monitorización y vigilancia estrecha de los pacientes, rutinaria en todas las UCICs al ser unidades de cuidados intensivos. Se recogieron por parte del personal de enfermería las constantes vitales de forma horaria, incluyendo: registro de la presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, diuresis y temperatura. De esta manera la posología de la medicación, entre ellas la dexmedetomidina, quedaba registrada de forma horaria. Todos los pacientes estuvieron bajo monitorización electrocardiográfica continua mediante telemetría durante todo el ingreso. En aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica se realizó la monitorización invasiva continua de la tensión arterial mediante cateterización arterial generalmente a nivel periférico. Además, durante el ingreso los pacientes se sometieron a pruebas analíticas y radiológicas en función de la necesidades de cada paciente.

Los médicos responsables notificaron los eventos sospechosos de ser efectos adversos secundarios a la administración del fármaco. El equipo médico responsable tuvo en cuenta varios factores antes de decidir si era considerado secundario o no, entre ellos: juicio clínico, relación temporal con el efecto adverso y su desaparición tras la retirada o reducción de dosis. En función de la repercusión sobre la situación clínica del paciente, el equipo médico decidió de forma completamente independiente si era necesaria la reducción de la dosis y/o la suspensión definitiva del fármaco.

### 3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados numéricos se presentan en función de las características de cada variable. Las variables categóricas se presentan como frecuencia y porcentaje, mientras que las continuas como media  $\pm$  desviación estándar (DE); o como mediana y rango intercuartílico (RIQ) en aquellas de distribución no normal, determinado por el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS, versión 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). La asociación entre variables se analizó mediante test estadísticos según el tipo y número de variables, y el tamaño muestral. En el caso de 2 variables categóricas se utilizó el test de Chi cuadrado, si el tamaño muestral era reducido test exacto de Fisherman y regresión logística si más de 2 variables. Se utilizó el test T de Student para analizar la asociación entre 1 variable cuantitativa y 1 cualitativa, ANOVA en caso de  $> 2$  variables cuantitativas y el test de Kruskal Wallis en caso de distribución no normal. Entre 2 variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación Linear de Pearson, en el caso de variables no paramétricas el coeficiente de correlación de Spearman, y el test de regresión múltiple si eran más 2 variables cuantitativas. Para una mejor compresión y síntesis de la información, se han elaborado diversos gráficos en función del tipo y cantidad de variables.

El análisis multivariable mediante el modelo de regresión logística se utilizó para determinar predictores independientes de efectos adversos, discontinuación de dexmedetomidina y mortalidad intra-hospitalaria. Las variables incluidas en el modelo multivariable fueron: sexo, edad, factores de riesgo cardiovascular, cardiopatía isquémica, función ventricular izquierda, disfunción ventricular derecho, deterioro cognitivo, diagnóstico al ingreso, delirium, uso de otros sedantes y uso de fármacos inotrópicos.








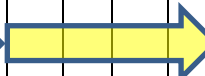
### 3.6 DISEÑO EXPERIMENTAL

#### Etapas 1: INCLUSIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

En una primera etapa, tras concretar los centros participantes, se escogió una fecha de inicio de inclusión (1 Junio de 2018) para el inicio simultaneo de la recogida de datos en todos los centros. Previamente, se compartió entre los centros los detalles sobre criterios de inclusión/exclusión, variables de interés y el formulario elaborado para la recogida. Uno varios investigadores por centro fueron asignados como responsables de realizar la inclusión.

#### Etapas 2: ANÁLISIS DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En una segunda etapa, tras terminar el periodo de inclusión a los 12 meses (1 Junio de 2019) y tras finalizar la recogida de datos, se reunió toda la información recogida por los centros. Tras el análisis estadístico de los datos y la obtención de los resultados, se elaboró la descripción detallada de los mismos, la discusión científica de los mismos y las conclusiones.

USO DE DEXMEDETOMIDINA EN UNIDADES DE CUIDADOS CARDIOLÓGICOS AGUDOS																
ACTIVIDAD	DURACIÓN	MESES														
			3		6		9		12		15		18		21	
Inclusión de pacientes	12 meses															
Recogida de datos	12 meses															
Análisis estadístico	6-12 meses	 														
Discusión y elaboración conclusiones	6-12 meses	 														

### 3.7 ELABORACIÓN DE LA DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Dado el carácter observacional y descriptivo del estudio sin una cohorte comparativa, se realizó un análisis exhaustivo de los estudios publicados acerca del uso del fármaco en otras unidades de cuidados críticos. Este análisis permitió conocer la evidencia actual con el fármaco, comparar los resultados de nuestro registro en UCICs con los descritos en otras unidades de cuidados críticos y elaborar una discusión científica de mayor interés.

Por un lado analizamos la experiencia con dexmedetomidina en UCIs, siendo el escenario clínico donde mayor evidencia existe con este fármaco y donde posee la principal indicación formal de uso. Por otro lado, analizamos también los estudios realizados en unidades de cuidados post-operatorios cardiacos, siendo las características de este subgrupo de pacientes y los resultados más extrapolables al paciente cardiológico agudo.

La selección de estudios sobre dexmedetomidina en UCIs se realizó mediante la búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed con los términos: “Dexmedetomidine”, “Sedative” e “ICU”. Finalmente se seleccionaron los 10 estudios en los que se explicaba más detalladamente las características de los pacientes, estaban compuestos por un número significativo de pacientes ( $n > 30$ ) y estaban realizados en los últimos 10 años, para conseguir un contexto clínico más actual<sup>78,135,307–310,373,374</sup>. Para la selección de los estudios en post-operados cardiacos, se seleccionaron dos exhaustivos metanálisis recientes sobre el uso de dexmedetomidina y se analizaron los estudios incluidos<sup>277,301</sup>.

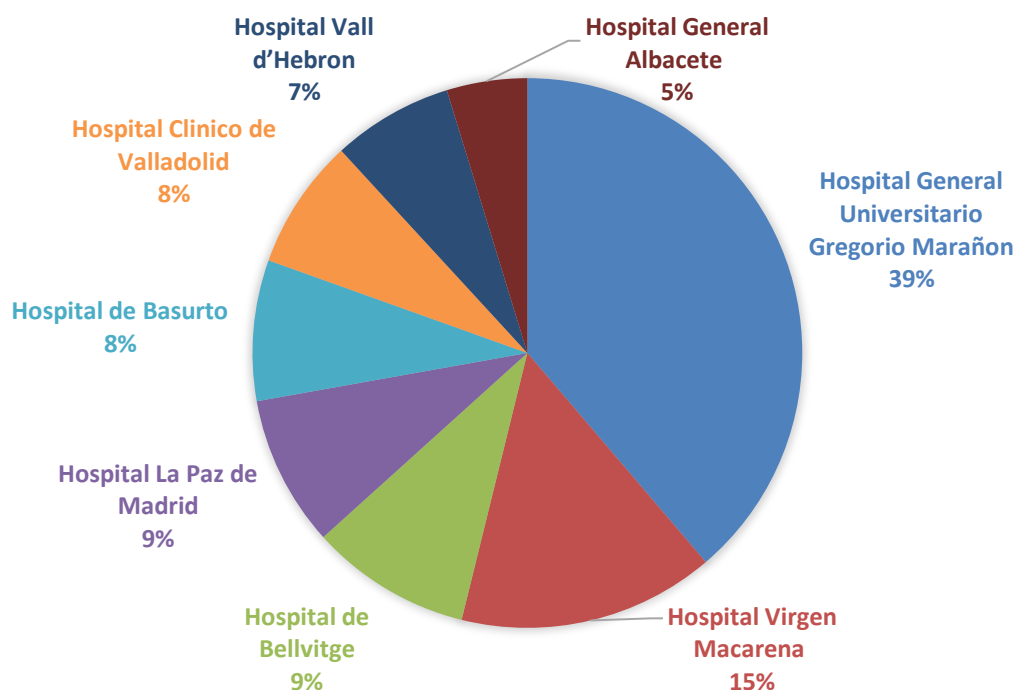
El perfil clínico de los pacientes (datos demográficos, características basales y evolución clínica) recogido en los estudios realizados en UCIs está expuesto en el anexo 7 y en post-operados cardiacos en el anexo 9. Con respecto a las variables farmacológicas, posología de la dexmedetomidina y tasa de efectos adversos recogidos en los estudios en UCI están expuestos en el anexo 8 y en post-operados cardiacos en el anexo 10.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 DISTRIBUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS BASALES

Dieciocho unidades de cuidados cardiológicos agudos repartidas por toda España aceptaron participar en el registro. El periodo de inclusión fue de 12 meses, de Julio 2018 a Junio 2019. Un total de 410 pacientes fueron incluidos de forma consecutiva y simultanea en todos estos centros durante el periodo establecido de inclusión. La distribución de los pacientes incluidos en los principales centros participantes se expone en la siguiente gráfica (Figura 8). En el anexo 6 se detallan los centros y el número de pacientes incluidos en cada uno.

**Figura 8: Distribución de pacientes según centro participante.**



La edad media de los pacientes fue de  $67.4 \pm 13.9$  años (media  $\pm$  desviación estándar), 316 pacientes (77,1%) fueron varones. Las características demográficas básicas y otras características basales de los pacientes se muestran en detalle en la tabla 11.

**Tabla 11. Variables demográficas y características basales.**

	N=410 (%)
<b><i>Datos demográficos</i></b>	
Sexo varón	316 (77,1)
Edad, años (media±DE)	67,4±13,9
<b><i>Factores de riesgo cardiovascular</i></b>	
Hipertensión arterial	277 (67,6)
Dislipemia	229 (55,9)
Hábito tabáquico	205 (50,0)
Diabetes mellitus	160 (39,0)
<b><i>Comorbilidad cardiológica</i></b>	
Cardiopatía isquémica crónica previa	114 (27,8)
Cardiopatía valvular previa	91 (22,2)
Ingresos previos por insuficiencia cardiaca	94 (22,9)
Fibrilación auricular	79 (19,3)
Dispositivos electrónicos cardiacos implantables	38 (9,3)
<b><i>Comorbilidad extracardiaca</i></b>	
Enfermedad renal crónica	101 (24,6)
Enfermedad arterial periférica	71 (17,3)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	62 (15,1)
Enfermedad hepática	27 (6,6)
Ictus con secuelas	23 (5,6)

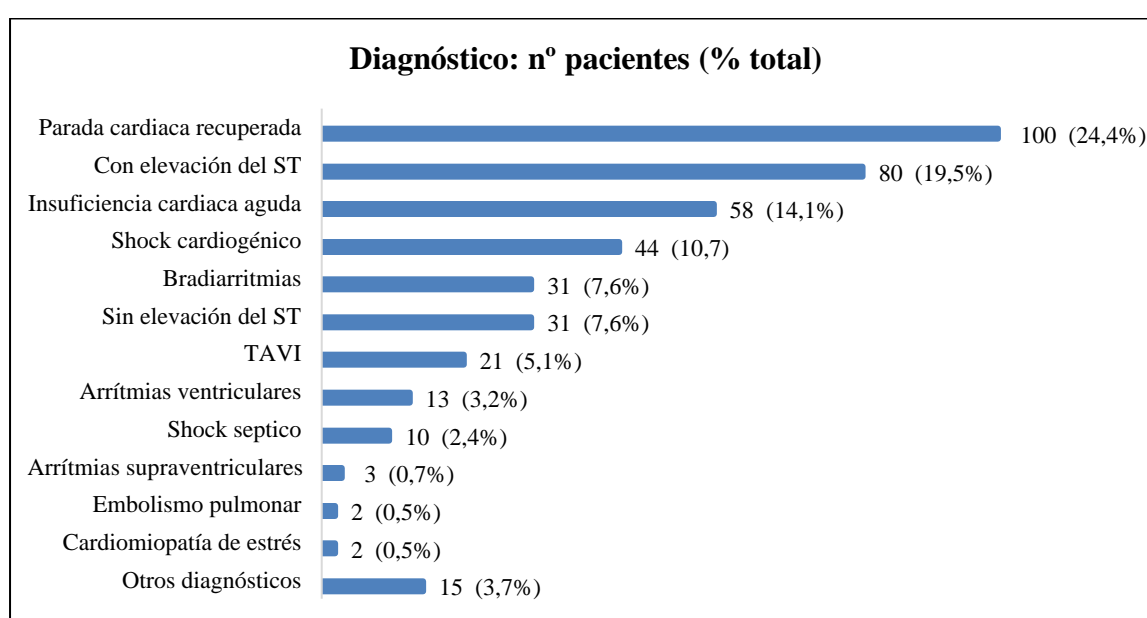
DE: Desviación estándar. RIQ: Rango intercuartílico.

Los datos recogidos mostraron una prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovascular. El factor de riesgo más frecuente fue la hipertensión arterial (277 pacientes - 67,6%) seguido por la dislipemia (229, 55,9%). En cuanto a las comorbilidades, fueron también bastante prevalentes, siendo la más frecuente la presencia de cardiopatía isquémica crónica (114 pacientes - 27,8%) seguido por la presencia de enfermedad renal crónica (101 pacientes, 24,6%).

## 4.2 DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

El diagnóstico más frecuente al ingreso en UCIC fue la PCR recuperada (100 pacientes - 24,4%), seguido por el IAM con elevación del ST (80 pacientes, 19,5%) y la insuficiencia cardiaca aguda (58 pacientes, 14,1%). El siguiente gráfico muestra la frecuencia de los diagnósticos registrados al ingreso entre todos los pacientes.

**Figura 9: Frecuencia de los diagnósticos al ingreso en UCICs.**



El total de pacientes diagnosticados como IAM (con y sin elevación del ST) fue de 111 (27.1%), de los cuales 18 (4,4%) se encontraban en situación Killip III y 50 (12,1%) en situación Killip IV (shock cardiogénico).

**Tabla 12. Situación hemodinámica en pacientes con IAM.**

Escala Killip and Kimbal en pacientes con IAM	N=111 (%)
Killip I	33 (29,7)
Killip II	10 (9,0)
Killip III	18 (16,2)
Killip IV	50 (45,0)

En 291 pacientes (70,98%) el ecocardiograma transtorácico al ingreso mostró disfunción ventricular izquierda, en 142 pacientes (34,4%) de grado severo. En 274 (67,7%) fue necesario administrar soporte mediante fármacos inotrópicos y en 66 (16,3%) el implante de soporte circulatorio mecánico: 26 casos balón de contrapulsación intraórtico (BCIAo), 13 casos un dispositivo Impella CP®, 16 casos con dispositivos de oxigenación por membrana extracorporea veno-arterial (ECMO-VA), 4 dispositivos Levitronix Centrimag®, 1 Syncardia® y 1 Heartware®. En 5 pacientes fue necesaria la combinación de dispositivos: 2 casos ECMO-VA + BCIAo, 2 ECMO-VA + Impella CP® y 1 ECMO-VA + Levitronix Centrimag®. Durante el ingreso, 217 pacientes (52,7%) precisaron soporte respiratorio mediante VMI.

**Tabla 13. Variables clínicas (1)**

Variables clínicas	N=410 (%)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (media±DE), %	40,9±14,6
Disfunción severa (<35%)	142 (34,4)
Disfunción moderada (35-44,9%)	112 (27,1)
Disfunción ligera (45-55%)	37 (9,0)
Función preservada (>55)	119 (28,8)
Disfunción ventricular derecha	70 (17,1)
Inotrópicos durante el ingreso	274 (66,8)
Soporte circulatorio mecánico	66 (16,1)
Terapia de sustitución renal	26 (6,3)

DE: Desviación estándar.

El soporte respiratorio fue necesario en 217 pacientes (52,9%), durante una mediana de 7 días, rango intercuartílico (RIQ) de 3-13 días. La tasa de reintubación total fue del 10,13% entre aquellos pacientes con VMI, siendo la tasa de reintubación precoz (<24h) en el 3,2%.

Durante el ingreso, la incidencia total de delirium fue del 71,9% (295 pacientes), con una mediana de duración del síndrome de unos 3,6 días; RIQ 1-4 días. El diagnóstico de delirium previo al uso de dexmedetomidina ocurrió en 247 pacientes (60,2% del total). Entre aquellos sin un diagnóstico previo de delirium (163 pacientes) que comenzaron a recibir dexmedetomidina, el diagnóstico delirium sucedió en 48 de ellos (29,4%).

La media de ingreso en UCIC fue de  $13.9 \pm 14.7$  días (mediana 9 días, RIQ 7-24 días) y la media de estancia total hospitalaria fue de  $25.9 \pm 28.4$  días (mediana 18 días, RIQ 13-41 días). Al alta, el destino de los pacientes fue su residencia habitual en 257 casos (78,1%), centro de recuperación/media estancia en 43 (13,1%) y traslado a otro centro hospitalario en 29 (8,8%).

En aquellos pacientes con diagnóstico de PCR recuperada, se evaluó el estado cognitivo al alta. En 85 casos (85%) resultó en disfunción cognitiva/dependencia ligera-moderada) y en 15 casos con disfunción cognitiva/dependencia moderada-severa o coma. La hipotermia terapéutica se realizó en 63 casos con RCP (63%), sin encontrarse diferencias en el resultado de la escala CPC al alta entre aquellos con o sin hipotermia realizada durante el ingreso.

**Tabla 14. Variables clínicas (2)**

Variables clínicas	N=410 (%)
<i>Delirium/agitación</i>	
Diagnóstico durante el ingreso	295 (71,9)
Antes de dexmedetomidina	247 (60,2)
Tras dexmedetomidina	48 (11,7)
Días de delirium (mediana, RIQ)	3,6 (1-4)
<i>Soporte respiratorio mecánico</i>	
Necesidad de ventilación mecánica	217 (52,9)
Días de ventilación (mediana, RIQ)	7 (3-13)
Reintubación	22 (5,4)
Reintubación precoz (<24h)	7 (1,7)
Traqueostomía	48 (11,7)
<i>Ingreso hospitalario</i>	
Días de estancia en UCIC (mediana, RIQ)	9 (7,0-24,0)
Días de estancia en hospital (mediana, RIQ)	18 (13,0-40,8)

*IAM: Infarto agudo de miocardio. DE: Desviación estándar. RIQ: Rango intercuartílico.*

Mediante el análisis estadístico, se encontraron variables predictoras independientes de mortalidad intra-hospitalaria. Se encontraron que la disfunción ventricular derecha (odds ratio [OR] 1.28, 95% intervalo de confianza [IC] 1.03-1.59;  $p=0.02$ ), la necesidad de VMI (OR 5.02, IC 1.03-24.53;  $p=0.05$ ) y el uso de inotrópicos (OR 2.39, IC 1.22-4.69;  $p=0.01$ ) durante el ingreso se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria.

### 4.3 DEXMEDETOMIDINA: POSOLOGÍA E INDICACIONES

La posología de la dexmedetomidina en las UCICs se detalla en la tabla 15. Los datos recogidos muestran que el fármaco se administró durante una mediana de 34 horas (RIQ 12-77,5 horas) con una dosis media de  $0.51 \pm 0.25$  mcg/kg/hr. La dosis de carga solo fue necesaria en 25 pacientes (5.6%) del total.

**Tabla 15. Posología de la dexmedetomidina y variables relacionadas.**

Posología de la dexmedetomidina	N=410 (%)
Dosis inicial (mcg/kg/h $\pm$ DE)	0,45 $\pm$ 0,24
Dosis de carga (%)	23 (5,6)
Dosis media (mcg/kg/h $\pm$ DE)	0,51 $\pm$ 0,25
Duración del tratamiento, horas. Mediana (RIQ)	34 (12,0-77,5)
<b>Sedantes coadyuvantes</b>	348 (84,9)
Morfina	211 (51,5)
Benzodiacepinas	187 (45,6)
Propofol	119 (29,0)
Antipsicóticos atípicos	106 (25,9)
Antipsicóticos / neurolépticos	81 (19,8)
<b>Efectos adversos</b>	68 (16,6)
Hipotensión	44 (10,7)
Bradicardia	15 (3,7)
Hipotensión + bradicardia	4 (1,0)
Hipertensión	1 (0,2)
Otros	4 (1,0)

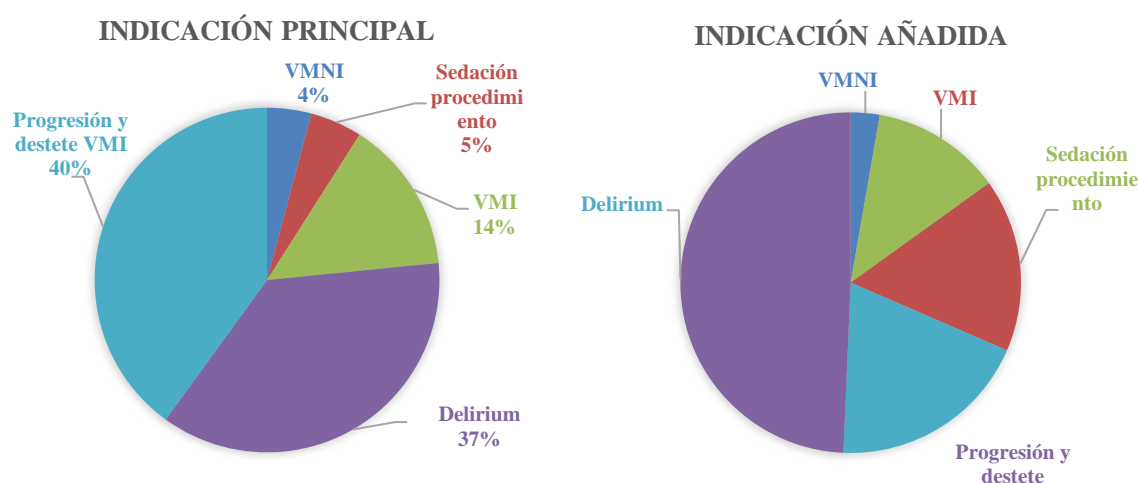
DE: Desviación estándar. RIQ: Rango intercuartílico.

Se recogieron las indicaciones de uso de la dexmedetomidina en todos los pacientes, tanto la indicación principal como la existencia o no de una segunda indicación añadida. Las indicaciones principales más frecuentes fueron la progresión respiratoria (164 casos, 40%), el delirium (150 casos, 36,6%) y la sedación durante la VMI (59 casos, 14,4%). En un total de 72 pacientes (17,6%) fue necesario el uso de dexmedetomidina por otra indicación añadida, siendo



la más frecuente el delirium (35 casos, 48,6%). En el siguiente gráfico (figura 10) se muestra la distribución de las indicaciones principal y secundaria.

**Figura 10. Frecuencia de indicaciones de dexmedetomidina**



Se compararon las características basales y las variables clínicas recogidas entre los pacientes con distintas indicaciones principales para el uso de dexmedetomidina. La duración del tratamiento con el fármaco, la duración de la estancia hospitalaria/UCIC y la mortalidad intrahospitalaria fueron mayores en aquellos pacientes con la indicación de uso de dexmedetomidina durante soporte con VMI. La dosis media de dexmedetomidina y la necesidad de dosis de carga fue mayor en aquellos pacientes con indicación de sedación para la realización de procedimientos. Los pacientes que precisaron el uso de dexmedetomidina para ventilación mecánica (tanto invasiva como no invasiva) se asociaron más frecuentemente a la incidencia de efectos adversos. En la siguiente tabla se muestran en detalle los resultados de la comparación de las distintas variables clínicas y farmacológicas entre pacientes con distintas indicaciones para el uso del fármaco (tabla 16).

**Tabla 16. Comparación entre pacientes con distinta indicación de dexmedetomidina.**

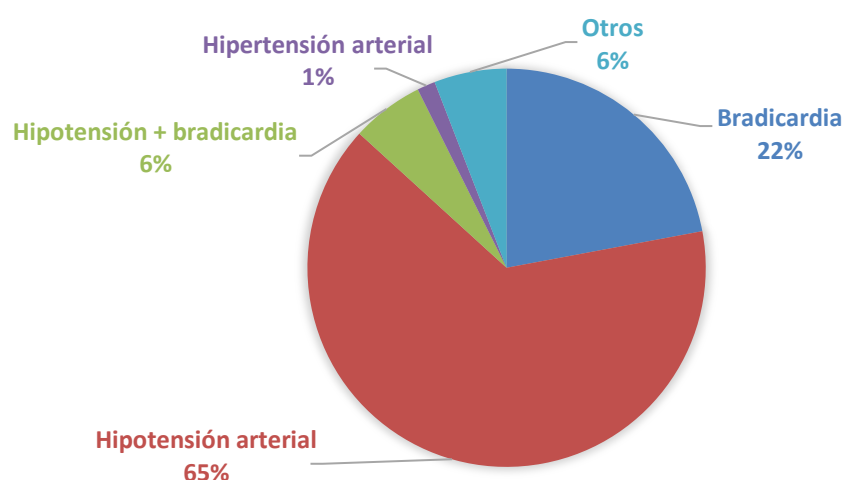
	Sedación procedimiento (N=20)	VMNI (N=17)	Progresión y destete (N=164)	Delirium (N=150)	Ventilación mecánica (N=59)	P
<b>Edad (años)</b>	78.7±10.0	71.2±11.6	61.8±13.5	71.8±13.1	64.3±12.3	<0.001
<b>Dosis inicial (mcg/kg/h)</b>	0.77±0.40	0.44±0.21	0.43±0.19	0.41±0.24	0.48±0.24	<0.001
<b>Dosis de carga (%)</b>	8 (40.0)	0	6 (3.7)	5 (3.3)	4 (6.8)	<0.001
<b>Dosis media (mcg/kg/h)</b>	0.66±0.32	0.53±0.21	0.53±0.26	0.45±0.24	0.53±0.24	0.003
<b>Duración tratamiento, horas. Mediana (RIQ)</b>	3 (2.0- 28.3)	24 (10.5- 92.5)	45.5 (18.0- 82.0)	22 (9.5-53.5)	67 (23.0- 120)	<0.001
<b>Efectos adversos (%)*</b>	3 (15.0)	5 (29.4)	26 (15.9)	18 (12.0)	16 (27.12)	0.06
<b>Bradicardia</b>	0	0	6	5	3	
<b>Hipotensión</b>	2	5	18	11	11	
<b>Hipotensión + bradicardia</b>	0	0	2	1	1	
<b>Suspensión del tratamiento (%)</b>	2 (10.0)	3 (17.7)	11 (6.7)	7 (4.7)	7 (11.9)	0.18
<b>Reducción tratamiento (%)</b>	3 (15.0)	3 (17.7)	19 (11.6)	10 (6.7)	9 (15.3)	0.27
<b>Sedantes coadyuvantes (%)</b>	17 (85.0)	13 (76.5)	143 (87.2)	119 (79.3)	56 (94.9)	0.03
<b>Días con ventilación mecánica. Mediana (RIQ)</b>	-	6.0 (5.0- 17.0)	6.0 (3.0- 11.0)	4.5 (2.3- 11.0)	11.0 (5.0- 27.5)	<0.001
<b>Días con delirium (media±DE)</b>	0.6±1.0	3.2±5.8	2.8±4.4	2.8±2.3	2.3±4.4	0.15
<b>Muerte durante el ingreso (%)</b>	2 (10.0)	7 (41.2)	23 (14.3)	20 (13.5)	25 (42.4)	<0.001
<b>Muerte cardiovascular</b>	2	3	16	16	13	
<b>Días de ingreso total. Mediana (RIQ)</b>	10.5 (5.8- 33.5)	17.5 (10.2- 36.5)	20 (13.0- 34.0)	14 (7.0-26.2)	23 (10.0- 36.0)	0.05
<b>Días de ingreso en UCIC. Mediana (RIQ)</b>	3.5 (1-7.3)	9 (1.3- 31.8)	12 (7-21)	6 (3.0-10.0)	16 (8.0-29.0)	<0.001

\*Solo se muestran los tipos más frecuentes de efectos adversos. Abreviaturas: VMNI: Ventilación mecánica no invasiva. UCIC: Unidad de cuidados cardiológicos agudos. DE: Desviación estándar. RIQ: Rango intercuartílico.

## 4.4 EFECTOS ADVERSOS

Se notificaron un total de 68 (16.6%) casos de efectos adversos por el uso de dexmedetomidina. Los más frecuentes fueron hipotensión (44 pacientes – 10.7%), bradicardia (15 pacientes – 3.7%) y bradicardia e hipotensión (4 pacientes - 10.7%). La hipertensión fue descrita en un paciente únicamente, con sedación para procedimiento como indicación principal. La reducción de dosis fue necesaria en 44 pacientes (10.7%) y se tuvo que suspender la administración de dexmedetomidina en 30 (7.3%).

**Figura 11. Efectos adversos con dexmedetomidina**



Se realizó una comparación de las características, variables clínicas y la posología entre los pacientes con o sin efectos adversos. Aquellos con efectos adversos eran pacientes de más edad, recibían soporte inotrópico más frecuentemente y recibieron con menor frecuencia medicación sedante adyuvante.

No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de comorbilidades, tanto cardiológicas como no cardiológicas, tampoco en el diagnóstico de ingreso ni otras variables como la presencia de disfunción ventricular izquierda o derecha. La tabla a continuación (tabla 17) muestra los resultados al detalle de la comparación entre los pacientes con o sin efectos

adversos, excluyendo aquellos con indicación principal de sedación para procedimiento dada las diferencias sustanciales con respecto a las otras indicaciones en cuanto a la posología de la dexmedetomidina.

**Tabla 17. Comparación entre pacientes con y sin efectos adversos (excluidos los casos con sedación para procedimiento como indicación).**

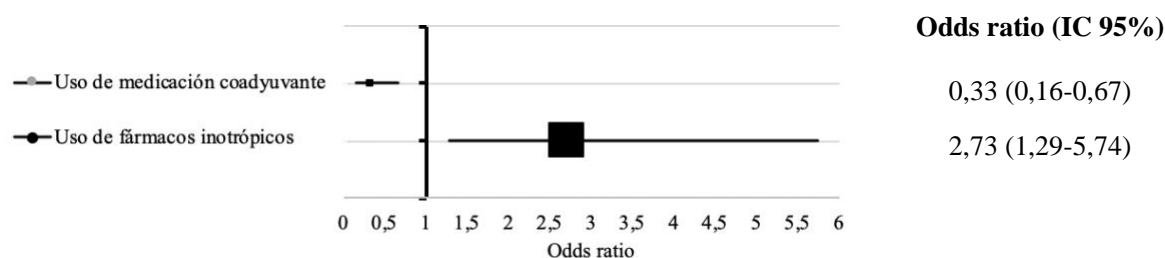
	Efectos adversos n=65	No efectos adversos n=324	P
Sexo femenino	14 (21.5)	70 (21.6)	0.99
Edad, años (media±DE)	69.86±12.37	65.72±14.04	0.02
Hipertensión arterial	49 (75.4)	210 (64.8)	0.10
Diabetes mellitus	23 (35.4)	133 (41.0)	0.39
Hábito tabáquico	35 (53.8)	164 (50.6)	0.59
Cardiopatía isquémica crónica previa	20 (30.8)	93 (28.7)	0.76
Cardiopatía valvular previa	22 (33.8)	59 (18.2)	0.01
Enfermedad respiratoria crónica	12 (18.5)	50 (15.4)	0.53
Enfermedad renal crónica	19 (29.2)	74 (22.8)	0.29
Enfermedad arterial periférica	11 (16.9)	58 (17.9)	0.81
Ictus con secuelas	2 (3.1)	18 (5.6)	0.40
<b>Diagnóstico principal al ingreso</b>			
Infarto de miocardio	14 (21.5)	94 (29.0)	0.22
Parada cardíaca	18 (27.7)	82 (25.3)	0.69
Insuficiencia respiratoria	12 (18.5)	43 (13.3)	0.27
Shock cardiogénico	8 (12.3)	36 (11.1)	0.78
Bradiarritmias	4 (6.1)	24 (7.4)	0.48
TAVI	3 (4.6)	10 (3.1)	0.46
Arritmias ventriculares	1 (1.5)	10 (3.1)	0.70
Shock séptico	3 (4.6)	7 (2.2)	0.22
Arritmias supraventriculares	0	3 (0.9)	0.58
Cardiomiopatía de estrés	0	2 (0.6)	0.69
Tromboembolismo pulmonar	0	2 (0.6)	0.69
Otros diagnósticos	2 (3.2)	10 (3.1)	0.67
<b>Variables clínicas</b>			
Inotrópicos durante el ingreso	53 (81.56)	212 (65.4)	0.02
Soporte circulatorio mecánico	6 (9.11)	57 (17.6)	0.09

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, % (media±DE)	40.38±15.91	40.66±14.55	0.89
Muerte durante el ingreso	15 (23.1)	60 (18.5)	0.42
Muerte por causa cardiovascular	9 (13.8)	39 (12.0)	0.72
Duración del ingreso hospitalario (días). Mediana (RIQ)	22 (11-34)	17 (10-32)	0.84
Duración del ingreso en UCIC (días). Mediana (RIQ)	11 (7-22)	9 (5-18)	0.68
<b>Dexmedetomidina: Posología y variables relacionadas</b>			
Dosis inicial (mcg/kg/h±DE)	0.40±0.20	0.43±0.23	0.30
Dosis de carga	1 (1.5)	14 (4.3)	0.48
Dosis media (mcg/kg/h±DE)	0.43±0.20	0.51±0.25	0.01
Duración del tratamiento, horas. Mediana (RIQ).	24 (8.5-77.5)	37 (15.5-81.5)	0.79
Sedantes coadyuvantes	49 (75.4)	282 (87.0)	0.01

UCIC: Unidad de cuidados cardiológicos agudos. TAVI: Transcatheter aortic valve implantation. DE: Desviación estándar. IQR: Rango intercuartílico.

No se encontraron diferencias significativas en las diferentes variables clínicas que se recogieron. Aquellos pacientes con efectos adversos no mostraron un aumento de la estancia hospitalaria ni mayor mortalidad intrahospitalaria. Se realizó un análisis estadístico para identificar predictores independientes de efectos adversos. El uso de inotrópicos (odds ratio [OR] 2.73, 95% intervalo de confianza [IC] 1.30-5.74, p=0.008) y la ausencia de uso de otros sedantes (OR 3.03, 95% IC 1.49-6.26, p=0.002) fueron predictores independientes.

**Figura 12. Variables relacionadas independientemente con efectos adversos.**



## 5 DISCUSIÓN.

Los resultados de nuestro trabajo permiten responder a los principales objetivos de esta tesis: mostrar en detalle el patrón de uso real de la dexmedetomidina en las UCICs y analizar su perfil de seguridad y eficacia como fármaco sedante en estos pacientes. Nuestros resultados apoyan nuestra hipótesis de ser un fármaco seguro en pacientes cardiopatas agudos, resultando una tasa de efectos adversos similar a lo descrito en UCI generales y sin condicionar peor evolución clínica ni pronostica durante el ingreso. Nuestros datos también apoyarían su eficacia en pacientes bajo VMI y progresión respiratoria, con una tasa baja de reintubación precoz (<2%) y un aparente efecto reductor del delirium. La incidencia de efectos adversos se asoció al uso de fármacos inotrópicos y la ausencia de uso de otros sedantes coadyuvantes.

En la introducción de esta tesis se han expuesto los múltiples beneficios de la dexmedetomidina en el paciente crítico<sup>32,33,228,229,299,309,314,375</sup> sin embargo su uso en UCICs aun no está plenamente establecido. Son varios los motivos de la reticencia a su uso, en parte por la falta de evidencia científica en el pacientes cardiológico agudo y en parte por la potencial susceptibilidad de estos pacientes a sufrir los efectos adversos más frecuentes de la dexmedetomidina, hipotensión y bradicardia. Además de estas dudas sobre su uso en el pacientes cardiológico, este fármaco aun tiene que demostrar sus beneficios en otros escenarios clínicos. Un reciente ensayo aleatorizado en pacientes con VMI en UCIs mostró una mayor tasa de efectos adversos sin menoría pronostica entre aquellos que habían recibido dexmedetomidina con respecto a otros sedantes<sup>310</sup>.

En este contexto, de escasa evidencia en el paciente cardiológico y con dudas acerca del beneficio del fármaco en pacientes en UCI, los resultados de este estudio son especialmente valiosos al contribuir a la experiencia y evidencia sobre el uso de este fármaco en el paciente cardiológico agudo, apoyando su uso en estos pacientes especialmente vulnerables y permitiendo que se beneficien de sus propiedades.

## 5.1 PERFÍL CLÍNICO DEL PACIENTE EN UCICs

Las variables demográficas y características basales de los pacientes permiten conocer el perfil clínico de los pacientes ingresados en UCICs candidatos al uso de dexmedetomidina.

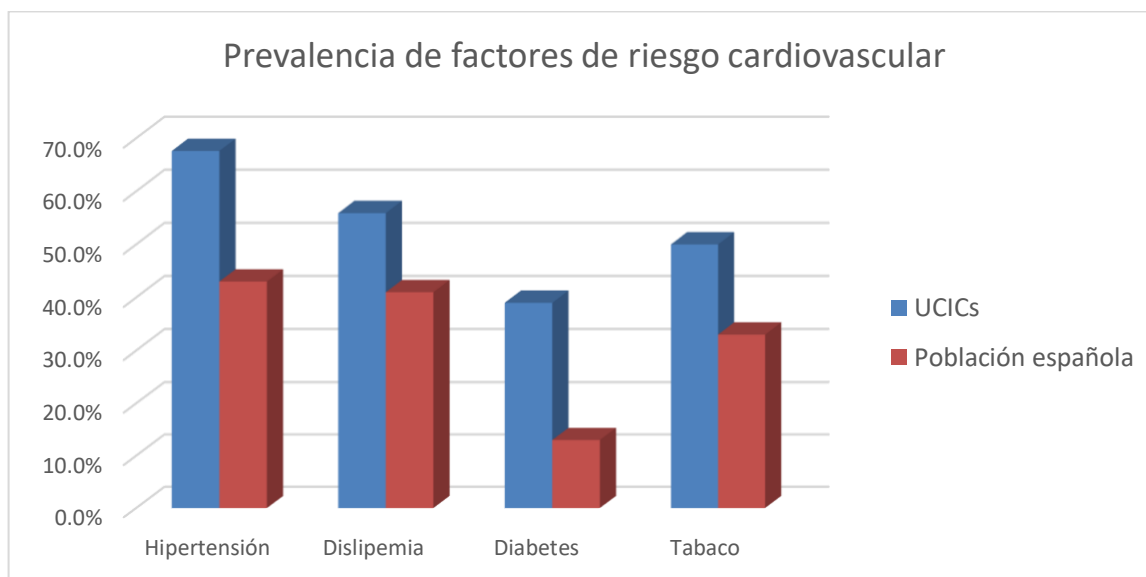
La edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue similar a la descrita en los estudios realizados en pacientes ingresados en UCI generales<sup>78,135,307–310,373,374</sup>, comprendida en la mayoría de estudios entre los 53 y 68 años (anexo 7). Como señalamos en la introducción de este trabajo, el progresivo envejecimiento de la población especialmente en países occidentales ha provocado un progresivo y constante aumento de la edad media de los pacientes que ingresan en unidades de cuidados críticos, con importante repercusión sobre el número de comorbilidades y morbilidad de los pacientes durante el ingreso; situación a la que no son ajenas las UCICs<sup>26</sup>.

La proporción de varones registrada en nuestro registro fue significativamente alta, mayor que la descrita en estudios previamente realizados en UCIs (anexo 7) y similar a la descrita en estudios en post-operados cardíacos (anexo 9 y 10). En estudios epidemiológicos sobre los pacientes ingresados en UCIs se ha constatado una mayor prevalencia de varones que mujeres, siendo aun desconocida la verdadera causa probablemente debido a una mayor comorbilidad entre los varones por factores socio-ambientales. Con esta disparidad de sexos ya conocida en las unidades de cuidados críticos era esperable una mayor prevalencia de varones, siendo además el sexo varón un conocido factor de riesgo cardiovascular lo que explica que su prevalencia sea mayor en las UCICs que en UCIs generales<sup>376</sup>.

Entre los estudios analizados con dexmedetomidina en UCI o post-cirugía cardíaca fueron pocos los que recogieron exhaustivamente los antecedentes médicos y comorbilidades basales de los pacientes, limitando la capacidad de comparar nuestros resultados en este aspecto<sup>308,374,377</sup>. En nuestro estudio, la prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular fue muy elevada, por encima de la observada en la población española general<sup>378</sup>

(Figura 13). En comparación con los estudios realizados en UCIs, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades fue mayor en nuestro registro.

**Figura 13. Comparación de la prevalencia de FRCV con la población española.**



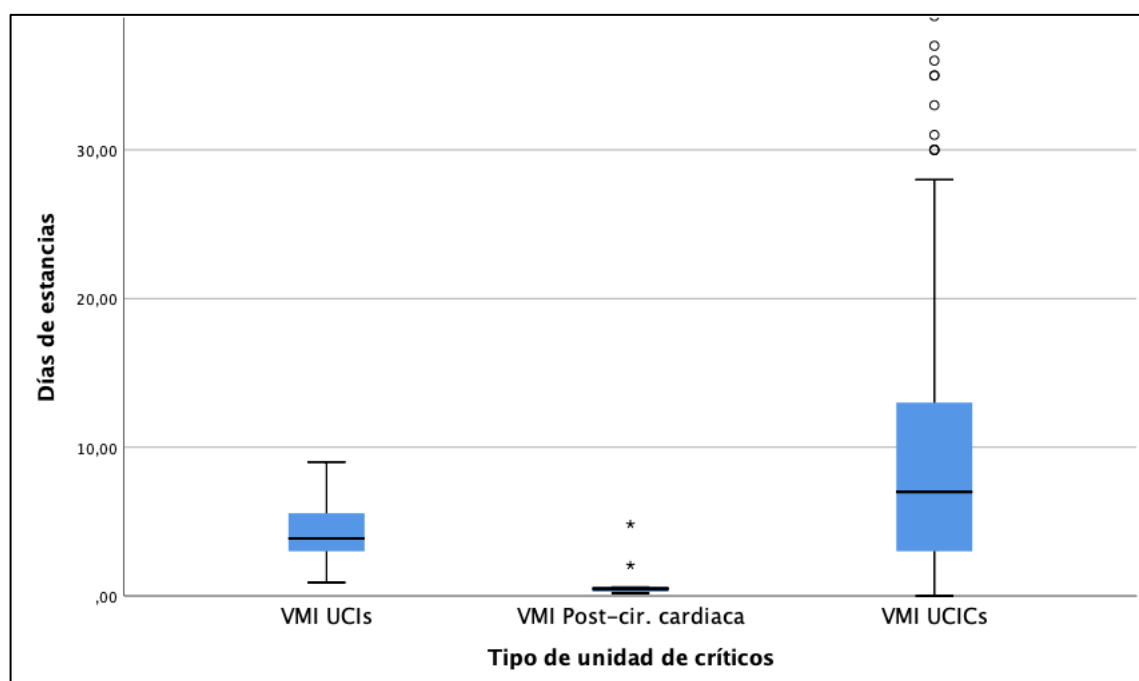
*Prevalencia de FRCV, estudio DARIOS. Rev Española Cardiol 2011;64:295–304*

La mayor prevalencia de FRCV con respecto a la población y otras unidades de cuidados críticos resulta coherente. Los pacientes con FRCV tienen mayor probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares, eventos cardiovasculares agudos y precisar ingreso en UCICs. La mayor prevalencia de comorbilidades en comparación con los pacientes ingresados en UCIs también se explicaría de la misma forma. Por un lado, varias patologías crónicas aumentan el riesgo cardiovascular por si mismas o bien comparten factores etiológicos con la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, la enfermedad renal crónica es un importante factor reconocido de riesgo cardiovascular (3-5 veces más riesgo)<sup>376</sup>; patologías como la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica reflejan la existencia de enfermedad aterosclerótica avanzada condicionando un riesgo importante de cardiopatía isquémica<sup>379</sup>. Otras patologías comparten factores etiológicos con la enfermedad cardiovascular como la EPOC que se relaciona estrechamente con el hábito tabáquico.



La duración del soporte respiratorio mecánico en nuestro estudio resultó en una mediana de 7 días. Este resultado se sitúa por encima de los valores descritos en los estudios analizados con dexmedetomidina en UCIs (anexo 7), cuyos valores oscilan entre 0,9 y 6 días (mediana 3 [RIQ 1,95-6] días); únicamente un estudio por encima de nuestro resultado con 9 días<sup>309</sup>. Si tenemos en cuenta los tiempos descritos en estudios en post-operados cardiacos la diferencia es aun más llamativa (anexo 9), reportando una duración entre 10 y 15 horas (mediana 0,42 [RIQ 0,31-0,51] días); siendo el estudio con el valor más elevado de solo 4,9 días<sup>277,301</sup>. En el anexo 11 se expone de forma gráfica los resultados sobre duración de la VMI en los estudios analizados en estas unidades. La siguiente figura permite una comparación más visual agrupando los resultados por tipo de unidad (Figura 14).

**Figura 14. Análisis de estudios con dexmedetomidina: Duración de VMI.**

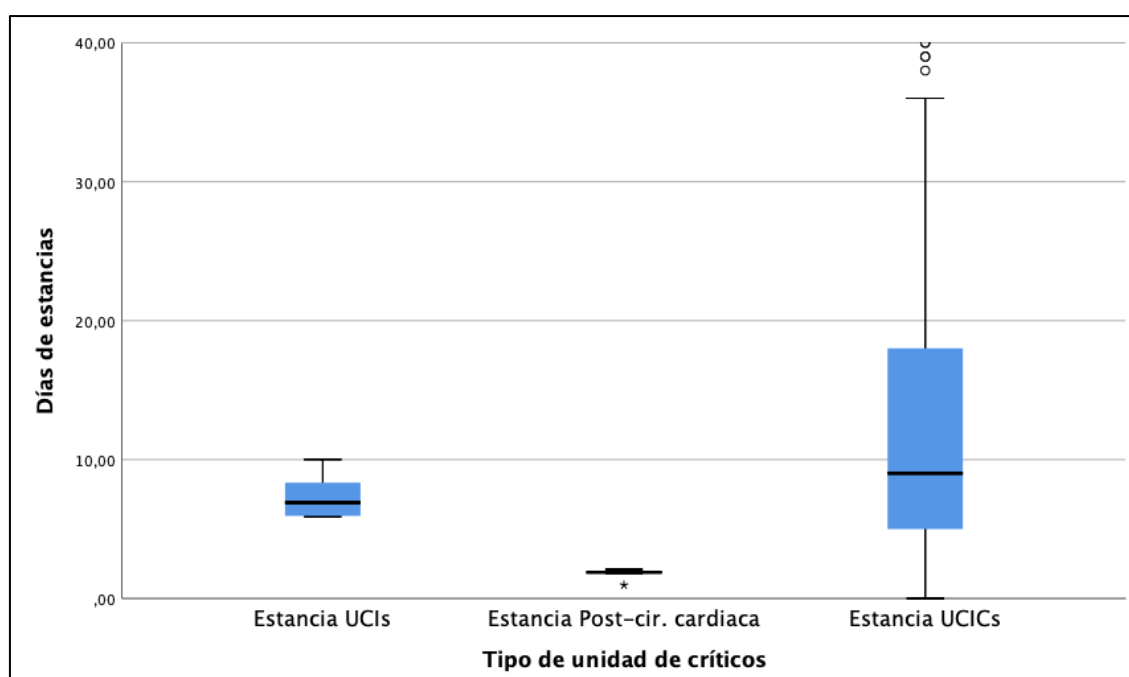


Abreviaturas. UCI: Unidades de cuidados intensivos; UCIC: unidades de cuidados intensivos cardiológicos; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

Con respecto a la duración de la estancia en unidad de críticos, los estudios sobre el uso de dexmedetomidina en UCIs (anexo 7) registraron una estancia menor que los 9 días observados en nuestro trabajo (mediana 7,45 RIQ [6,57-9,09] días), siendo entre 1,9 y 5 días en

la mayor parte de los estudios y únicamente dos estudios con una duración mayor<sup>369</sup>. Si analizamos la estancia media en los estudios realizados en post-operados cardiacos con dexmedetomidina (anexo 9 y 10), la diferencia es aun mayor siendo la estancia media entre 24-48 horas en la mayoría de estudios (mediana 1,88 RIQ[1,59-2,01] días), ninguno mayor de 3 días<sup>277,301</sup>. En el anexo 12 se expone de forma gráfica los resultados sobre estancia en unidades de críticos en los estudios analizados. La siguiente figura permite una comparación más visual agrupando los resultados por tipo de unidad (Figura 15).

**Figura 15. Análisis de estudios con dexmedetomidina: Estancia en unidad de críticos.**



Abreviaturas. UCI: Unidades de cuidados intensivos; UCIC: unidades de cuidados intensivos cardiológicos.

Las diferencias observadas en la estancia en unidad de críticos y la duración del soporte ventilatorio mecánico entre UCICs y los estudios realizados en UCIs o unidades de post-operados cardiacos se explican por el sesgo de selección de los pacientes en cada unidad. En nuestro registro, enfocado en las UCICs médicas, se incluyeron únicamente pacientes con patología crítica cardiológica no quirúrgica. El escenario en las UCIs generales es claramente distinto, incluyéndose en los estudios de estas unidades un gran porcentaje de pacientes post-

quirúrgicos, desde el 27,4%<sup>310</sup> hasta el 73,3%<sup>308</sup> del total, lógicamente del 100% en las unidades de cuidados post-quirúrgicos cardíacos. Este aspecto debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar las diferencias sobre estancias en estas unidades y los tiempos de VMI ya que las características de los pacientes y la casuística propia en cada unidad condicionan su perfil y evolución clínica.

La mayor estancia en las UCICs con respecto UCI o post-cirugía cardíaca se explica por la ausencia de pacientes ingresados tras cirugía, condicionando el grado de severidad de la patología y el perfil clínico de los pacientes. En un estudio observacional multicéntrico americano del uso de dexmedetomidina, al dividir por razón de ingreso en post-cirugía cardíaca o ingreso médico general, la estancia media en unidades de críticos era claramente mayor en los pacientes con ingreso médico general (2,1 vs 7,9 días)<sup>309</sup>. Esta hipótesis se ve respaldada por la clara diferencia en los tiempos de estancia al comparar los estudios realización en unidades exclusivas de post-operados cardíacos<sup>277,301</sup> con respecto a los tiempos en UCI y en UCICs. Otra razón que justifica el ingreso más prolongado en nuestro estudio es que el diagnóstico al ingreso más frecuente fue la PCR recuperada, relativamente infrecuente en los estudios realizados en UCIs, siendo los diagnóstico en estas unidades principalmente de sepsis, ictus, insuficiencia respiratoria o fracaso renal. La presencia de un alto porcentaje de pacientes con PCR recuperada justifica un mayor tiempo de soporte con VMI y mayor duración estancia en unidad de críticos, necesitando más tiempo de recuperación por el llamado síndrome post-PCR que cursa con dependencia y discapacidad principalmente por la miopatía del enfermo crítico y el daño neurológico por la encefalopatía hipóxico-isquémica<sup>380</sup>.

En cuanto a la duración del soporte ventilatorio se ve influido por múltiples factores, siendo los de mayor importancia: la situación clínica del paciente (estabilidad hemodinámica y situación respiratoria) y el éxito de la progresión respiratoria y destete. La severidad de la patología y la casuística especial observada en las UCICs (la PCR como diagnóstico más

frecuente) hacen frecuente la inestabilidad hemodinámica y una situación respiratoria desfavorable, lo que explicaría la prolongación del soporte VMI en nuestros pacientes con respecto otras unidades al ser criterios fundamentales para considerar la progresión respiratoria<sup>381</sup>. Con respecto al éxito en la progresión y destete, existen factores relacionados con su fracaso y alta prevalencia en las UCICs: comorbilidad respiratoria, disfunción cardíaca, fallo neuromuscular por la miopatía del enfermo crítico, sobresedación y el delirium o agitación<sup>381</sup>. Los pacientes cardiópatas son especialmente vulnerables a estos factores, especialmente los relacionados con disfunción cardíaca, asociándose el destete y progresión respiratoria a mayor consumo de O<sub>2</sub> e isquemia y aumento de la postcarga ventricular<sup>382</sup>; implicando la inestabilización hemodinámica en estos pacientes vulnerables y mayor tiempo de soporte con VMI.

La comparación entre las características demográficas y basales entre aquellos pacientes con distintas indicaciones de dexmedetomidina durante el ingreso mostraron resultados coherentes, asociándose un mayor tiempo de soporte con VMI, estancia en UCIC y estancia total hospitalaria a aquellos que recibieron dexmedetomidina con la indicación de sedación durante VMI o VMNI. La mortalidad intrahospitalaria también resultó mayor entre aquellos pacientes con estas indicaciones. Es lógico que aquellos pacientes que requieren soporte respiratorio durante el ingreso en UCICs, bien VMI o VMNI, son pacientes con peor evolución clínica o mayor severidad de la cardiopatía de base, en el caso de los pacientes cardiópatas reflejando la presencia de congestión pulmonar e inestabilidad hemodinámica, lo que se asocia a peor pronóstico del paciente y mayor mortalidad.

## 5.2 DEXMEDETOMIDINA EN UCICs

### 5.2.1 Indicaciones del fármaco

La indicación más frecuente de uso de dexmedetomidina en nuestro estudio fue la progresión respiratoria y destete, seguido por el delirium. Estos resultados indican que la dexmedetomidina en UCICs se utiliza preferentemente como fármaco sedante solo o como coadyuvante de otros sedantes durante la progresión respiratoria. La posibilidad de sedación consciente sin depresión respiratoria es una de las características más atractivas de este fármaco y explica su utilidad en la progresión respiratoria, habiendo demostrado reducir tiempo de VMI en unidades de cuidados críticos y post-operatorios. El uso de dexmedetomidina permite reducir o suspender otros sedantes evitando sus efectos secundarios y mejorando el nivel de consciencia, sin disminuir el confort del paciente, permitiendo recuperar el impulso respiratorio y facilitar la progresión y el destete del soporte ventilatorio mecánico.

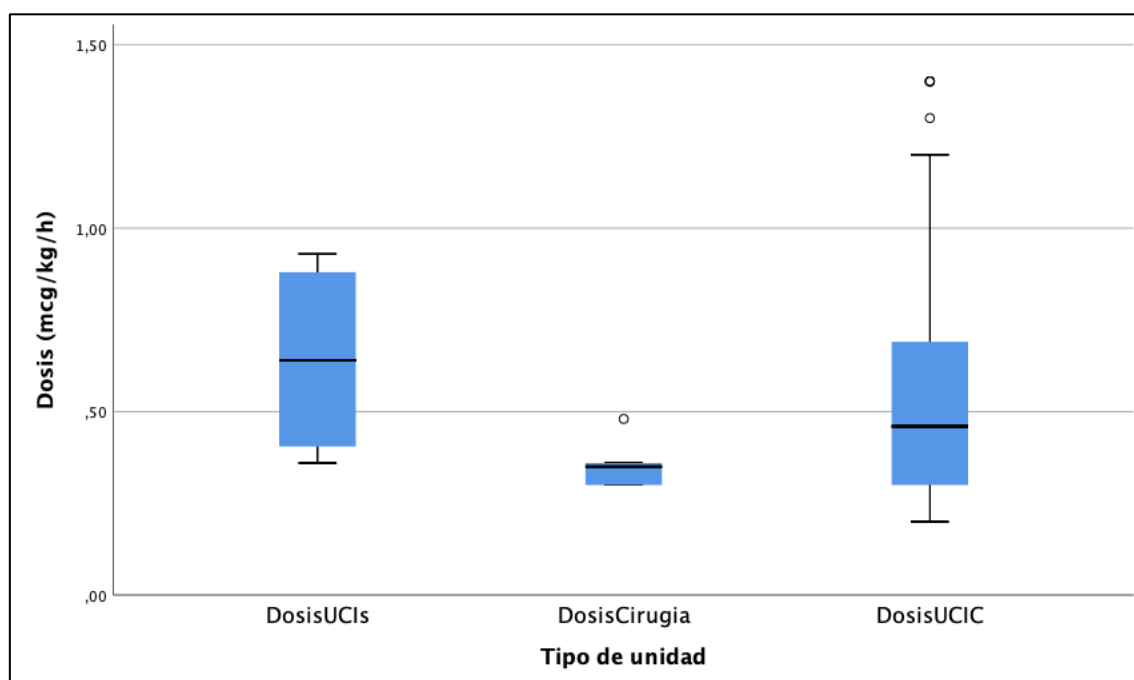
La segunda indicación en frecuencia, el delirium, es en realidad una indicación de uso no registrada formalmente, aunque ampliamente extendida en UCIs y otras unidades de cuidados críticos. Su uso en el delirium está tan extendido que se incluye como fármaco recomendado en las guías de práctica clínica para el manejo del dolor, agitación y delirium en unidades de cuidados críticos<sup>33</sup>. El delirium se ha asociado a mayor morbilidad y mayor estancia hospitalaria, por lo que la prevención y tratamiento con dexmedetomidina se ha asociado a mejoría de estos parámetros.

La comparación de las indicaciones de dexmedetomidina entre las distintas unidades es sumamente difícil, primero por la inexistencia de estudios previos que hayan registrado específicamente las indicaciones en cada paciente en ninguna de las unidades de cuidados críticos; y por otro lado la superposición entre las indicaciones y la heterogeneidad entre los pacientes en las distintas unidades.

### 5.2.2 Posología de la dexmedetomidina

En cuanto a la posología del fármaco, la comparación con los resultados de los estudios analizados en UCIs generales mostraron una dosis (mediana 0,6 RIQ[0,15-1,05] mcg/kg/h) similar a lo registrado en nuestro estudio, mientras que la duración del tratamiento en UCIs (mediana 14,5 RIQ[2-37,8] horas) fue inferior. Con respecto a las unidades de cuidados postquirúrgicos cardiacos, la comparación con los resultados de los estudios analizados mostró una menor dosis media (0,35 RIQ[0,3-0,4] mcg/kg/h) y también menor duración del tratamiento (14,9 RIQ[6,25-17,7] horas) que con respecto a lo hallado en UCICs<sup>277,301</sup>.

**Figura 16. Análisis de estudios con dexmedetomidina: Dosis media.**



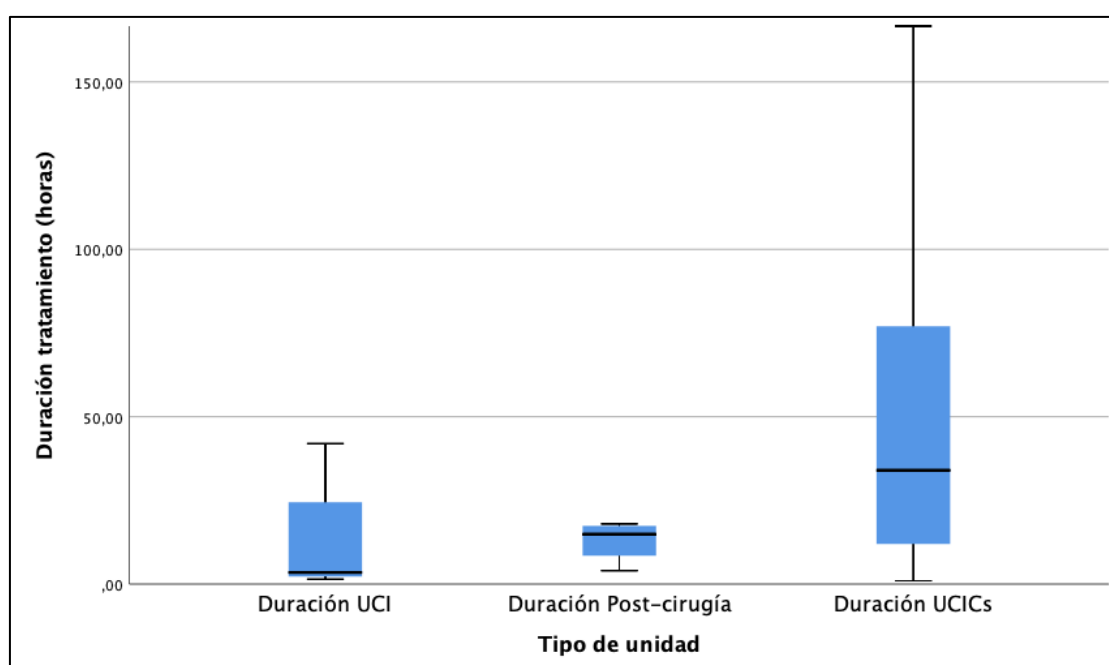
*Abreviaturas. UCI: Unidades de cuidados intensivos; UCIC: unidades de cuidados intensivos cardiológicos.*

En todos los estudios se siguieron las recomendaciones de la ficha técnica del medicamento, y aunque con diferencias, ninguno reflejo el uso de dosis supra o infraterapéuticas, al igual que en nuestro registro. En el anexo 8 y 10 se exponen en detalle los datos de la posología registrada en los estudios analizados en UCIs y en unidades de post-

operados respectivamente; en el anexo 13 se expone una gráfica resumen con los resultados de los estudios y los datos agrupados por tipo de unidad.

La otra variable posológica recogida en nuestro estudio fue la duración del tratamiento con dexmedetomidina. En comparación con los resultados sobre la duración del tratamiento en UCIs y en unidades de post-operados cardiacos, los resultados obtenidos en UCICs fueron mayores.

**Figura 17. Análisis de estudios con dexmedetomidina: Duración del tratamiento.**



*Abreviaturas. UCI: Unidades de cuidados intensivos; UCIC: unidades de cuidados intensivos cardiológicos.*

En cuanto a la duración del tratamiento no existen recomendaciones específicas ni limitaciones en la ficha técnica del medicamento. En el anexo 8 y 10 se recoge la duración del tratamiento en varios estudios realizados con dexmedetomidina; en el anexo 14 se muestra una gráfica resumen con los resultados de los distintos estudios y los datos agrupados por tipo de unidad.

La posología del fármaco, recogido en nuestro estudio con las variables de dosis media y duración del tratamiento, está claramente influenciada por el motivo de la indicación de uso

del fármaco y la patología del paciente. Las diferencias entre unidades, con una mayor duración del soporte con VMI y mayor estancia en las UCICs, explicaría las diferencias en la posología del fármaco, reflejando distintas indicaciones y casuística de los pacientes. La progresión respiratoria y destete, principal indicación en nuestro trabajo, es también una de las indicaciones formales del fármaco en UCIs, por lo que siguiendo las mismas recomendaciones posológicas es esperable que las dosis del fármaco sean semejantes, lo que sugiere que los pacientes en UCICs no requieren de una posología especial a pesar de la teórica vulnerabilidad a efectos adversos de los pacientes. La posología del fármacos en unidades de cuidados post-operatorios, con una estancia menor y probablemente distinta indicación del fármaco en muchos casos (por ejemplo coadyuvante anestésico, analgesia o realización de procedimientos) es esperable que difiera con respecto a UCIs y UCICs, con una menor duración del tratamiento y unas dosis medias inferiores.

La conclusiones de la comparación de la posología entre unidades debe realizarse con cautela. Primero, los datos sobre los que se realiza son de una muestra limitada de estudios y no en todos se recogieron estas variables. Otros factores de gran importancia y que influye claramente en la posología, como la indicación de uso del fármaco, difiere entre los estudios si haber sido recogida o bien fue previamente establecida en ensayos experimentales, siendo nuestros resultados en vida real y difícilmente comparables.



### 5.2.3 Dosis de carga

La dosis de carga fue infrecuente entre nuestros pacientes, únicamente en el 5.6%. Según la ficha técnica de dexmedetomidina<sup>237</sup>, el uso de dosis de carga solo se recomienda en la pauta posológica para la indicación de realización de procedimientos, sin estar recomendada en la sedación de pacientes en UCI o bajo soporte respiratorio.

Los resultados con respecto a esta variable en UCICs se corresponden con la distribución de las indicaciones de uso de dexmedetomidina registradas en nuestro estudio, siendo la realización de procedimientos infrecuente, 4,9% de los pacientes. En nuestro registro, entre los pacientes con indicación de uso de dexmedetomidina para la realización para procedimientos, únicamente el 40% se utilizó la dosis de carga.

Con respecto a su uso en estudios previos, la realidad es que su uso también es muy bajo<sup>299,366</sup>, prescindiendo de uso en varios de ellos<sup>307,308,310,369</sup>. Esta estrategia no parece influir en la eficacia de la dexmedetomidina como sedante, y dado que la dosis de carga implica un aumento rápido de las concentraciones plasmáticas, evitar su uso en pacientes cardiológicos permite evitar los efectos hemodinámicos indeseables como la hipertensión arterial y bradiarritmias<sup>252</sup>.

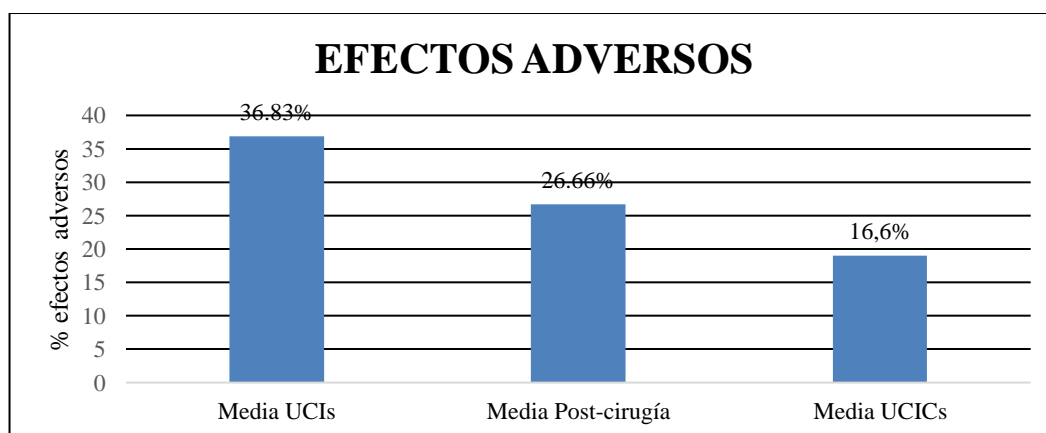
### 5.3 SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS

La incidencia de efectos adversos en los estudios realizados con dexmedetomidina oscila desde el 9-12%<sup>304</sup> hasta del 30%<sup>303</sup>, incluso 44%<sup>78</sup>. Los efectos adversos más frecuentemente descritos son de tipo hemodinámico, entre ellos los más frecuentes la hipotensión arterial y las bradiarritmias. El mecanismo de acción del fármaco, fundamentalmente simpaticolítico e inhibidor de la acción/liberación de catecolaminas explica este efecto.

La relativa frecuencia de estos efectos adversos supone un riesgo en los pacientes ingresados en UCICs. El paciente cardiológico agudo suele presentar alteraciones de la conducción cardíaca y/o inestabilidad hemodinámica, lo que conlleva un riesgo incrementado de estos efectos adversos. Los datos en nuestro estudio apoyan la hipótesis inicial de ser una población potencialmente de riesgo, siendo los diagnósticos más frecuentes la PCR recuperada, el IAM y la insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, los resultados de nuestro registro indican que la incidencia de efectos adversos fue relativamente baja si se compara con los estudios analizados sobre dexmedetomidina en UCI generales o unidades de cuidados post-operatorios cardíacos (anexo 8 y 10-11 respectivamente).

**Figura 18. Incidencia de efectos adversos por tipo de unidad.**



*Abreviaturas. UCI: Unidades de cuidados intensivos; UCIC: unidades de cuidados intensivos cardiológicos.*

La evidencia de uso de este fármaco en UCICs es muy limitada, por lo que se extrapola de datos recogidos en estudios en otras unidades de críticos. Los ensayos y registros en post-operados cardiacos describen una incidencia de eventos adversos similar en comparación con otros sedantes de uso rutinario<sup>313</sup>, incluso con efecto antiarrítmico con respecto a la incidencia de taquiarritmias ventriculares<sup>277</sup>. Aunque no existen guías de práctica clínica ni recomendaciones específicas en los distintos subgrupos de pacientes sobre sedación y analgesia, los documentos de consenso recomiendan las benzodiacepinas como sedantes por su mejor perfil de seguridad por encima del propofol en la mayoría de las cardiopatías sin efectos hemodinámicos y añadiendo cierto efecto antiarrítmico<sup>29</sup>. Sin embargo, las benzodiacepinas se han asociado en repetidas ocasiones a una mayor estancia hospitalaria, mayor tiempo de MVI y mayor incidencia de delirium<sup>76,151</sup>, por lo que se recomienda evitar su uso a favor de propofol o la dexmedetomidina, en caso de que la situación clínica lo permita.

En nuestro estudio, el análisis comparativo entre aquellos pacientes con y sin efectos adversos no encontró diferencias significativas en la duración de la estancia en UCIC, estancia total hospitalaria o mortalidad intrahospitalaria. Esto significa que la aparición de efectos adversos no se tradujo en un empeoramiento pronóstico ni un empeoramiento significativo de la evolución clínica, lo que apoya la de seguridad del fármaco en los pacientes ingresados en UCICs. Aquellos pacientes que presentaron efectos adversos fueron tratados en menor medida con otros sedantes, y el uso de fármacos inotrópicos fue más frecuentes entre ellos. El análisis estadísticos de los datos obtenidos mostró que tanto la falta de uso de otros sedantes como el uso de fármacos inotrópicos se asociaron de forma independiente a una mayor incidencia de efectos adversos.

La asociación entre la incidencia de efectos adversos con el uso de dexmedetomidina y el uso de fármacos inotrópicos no se ha descrito previamente en la literatura. No existe tampoco descrita una interacción específica entre estas familias farmacológicas ni en la ficha técnica del

medicamento<sup>237</sup>. El uso de soporte farmacológico inotrópico es altamente prevalente entre aquellos pacientes con una peor situación clínica y mayor inestabilidad hemodinámica, lo que explicaría una mayor susceptibilidad a la aparición de efectos adversos hemodinámicos. Este hallazgo sugiere que el uso de dexmedetomidina debería realizarse probablemente con mayor cautela entre aquellos pacientes con el uso de estos fármacos, aunque en nuestro estudio no afectó de forma significativa a su evolución clínica ni pronóstico. Con respecto a la asociación con un menor uso de otros sedantes-analgésicos, lo más probable es que el equipo médico local evitara el uso de medicación sedante coadyuvante en los casos concretos de pacientes con efectos adversos, intentando así evitar efectos adversos añadidos como un mayor efecto bradicardizante o hipotensor, y reducir en lo posible el nivel de sedación para mejorar la situación hemodinámica. En la comparación entre pacientes con distintas indicaciones para el uso de dexmedetomidina mostró que la aparición de efectos adversos fue más frecuente en pacientes con VMI como indicación principal. De nuevo, al igual que una mayor estancia hospitalaria y duración de soporte ventilatorio, se explicaría por estar asociado la VMI a una peor situación clínica y mayor inestabilidad hemodinámica, siendo más susceptibles.

La existencia de múltiples factores involucrados que pueden actuar como factores de confusión en la asociación entre la aparición de efectos adversos y las variables clínicas y farmacológicas hacen necesaria la realización de estudios experimentales enfocados a esclarecer estas asociaciones, lo que aportaría mayor nivel de evidencia y extraer conclusiones firmes.

## 5.4 EFICACIA DE LA DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina ha demostrado su utilidad en UCIs como sedante en comparación con otros fármacos de uso rutinario<sup>228,229,362</sup>, reduciendo el uso de otros fármacos como opiáceos o benzodiacepinas, eficaz en la prevención y tratamiento del delirium<sup>336,341</sup> y asociándose a una menor estancia en unidad de críticos y menor tiempo de VMI facilitando la progresión respiratoria y destete<sup>304,340</sup>. En nuestro registro se recogieron varios parámetros relacionados con la eficacia del fármaco, en un intento de realizar una aproximación a la eficacia de la dexmedetomidina en la reducción del uso de otros fármacos sedantes, éxito de la progresión respiratoria y tasa de reintubación, tiempo de VMI y la incidencia de delirium.

Con respecto al uso de otros fármacos sedantes, a pesar de la importante limitación que supone desconocer la indicación y posología del resto de los otros fármacos sedantes, se observó una altísima tasa de utilización de otros fármacos, 85%, lo que sugiere inicialmente que la dexmedetomidina no fue suficiente como fármaco sedante único y estaría en contra de su efecto ahorrador de benzodiacepinas u opiáceos. Sin embargo, el uso de esta medicación en pacientes con cardiopatía aguda puede ser con indicación no sedante o analgésica, por ejemplo el efecto antiarrítmico de las benzodiacepinas en tormentas arrítmicas, o el efecto veno-dilatador y reductor de la disnea de los opiáceos durante el edema agudo de pulmón en la insuficiencia cardiaca. Extraer conclusiones es por lo tanto prácticamente imposible sin conocer la indicación y posología de estos fármacos, dado que el uso puntual de otros sedantes-analgésicos o sin indicación sedante-analgésica confunde los resultados y resultan conclusiones erróneas.

El tiempo de VMI registrado en nuestro trabajo fue superior a lo descrito en registros previos realizados en UCIs. Esta diferencia, como expusimos previamente, se explica por las características de nuestros pacientes y la casuística particular de las UCICs, siendo el diagnóstico de PCR recuperada el más frecuente. Al no disponer de una cohorte comparativa

con el uso de otro fármaco sedante no podemos extraer conclusiones acerca del efecto de dexmedetomidina sobre la duración del soporte VMI. El análisis de otros parámetros indirectos como la tasa de reintubación sí permite generar hipótesis sobre la progresión respiratoria. Entre el 10-20% de los pacientes ingresados en UCIs requieren de reintubación durante el ingreso<sup>383</sup>, estableciéndose la necesidad de reintubación durante las primeras 48 horas como el fracaso del destete y progresión respiratoria<sup>381</sup>. En nuestro trabajo se consideró que la tasa de reintubación precoz (<24h) se asociaba de forma más específica al fracaso de la progresión respiratoria, quedando la reintubación tardía (>24h) relacionada con mala progresión clínica del paciente. En nuestro trabajo, la tasa de reintubación general fue del 10%, similar a la descrita en estudios previos realizados con dexmedetomidina en UCI<sup>310</sup>; y la tasa de reintubación precoz (<24h) fue muy baja (3,2% entre los sometidos a VMI). Aunque de forma indirecta, estos resultados sugieren que la progresión respiratoria y destete se realizó de forma satisfactoria en prácticamente todos los casos, siendo el porcentaje total de reintubación similar o inferior a los descritos en estudios realizados en UCI con otros sedantes. Estos datos apoyarían que el uso de dexmedetomidina es al menos tan eficaz como otros sedantes en la progresión respiratoria en pacientes en UCICs, aunque son necesarios estudios enfocados en este aspecto y en este grupo específico de pacientes.

Por último, el uso de dexmedetomidina ha demostrado ser efectivo en la reducción de la incidencia de delirium en UCIs<sup>135</sup> y también en unidades de post-operados cardiacos<sup>277</sup>. Su incidencia es altísima en unidades de cuidados críticos hasta el 80% entre los pacientes sometidos a VMI. Esta entidad se ha asociado a un incremento de morbilidad, estancia hospitalaria, deterioro cognitivo y mortalidad. El delirium fue la segunda indicación más frecuente para el uso de dexmedetomidina en nuestro registro, siendo la incidencia total de delirium muy alta, 72,1% de los pacientes; 60,1% de los casos antes del uso de dexmedetomidina, con una mediana de duración de 3,6 días. Estos resultados son coherentes

con la población seleccionada en nuestro estudio, pacientes con alta severidad de patología, alto porcentaje de soporte ventilatorio mecánico y todos con necesidad de sedación por distintos motivos entre ellos el tratamiento del propio delirium. Resulta interesante que la incidencia de delirium fue significativamente menor entre los pacientes bajo el uso de dexmedetomidina sin delirium previo, disminuyendo hasta una incidencia del 29,4%. Esto apoyaría los efectos beneficiosos de la dexmedetomidina en la prevención del delirium en los pacientes ingresados en UCICs.

## 5.5 LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Nuestros pacientes ingresados en UCIC médicas provienen de centros hospitalarios de tercer nivel con una experiencia considerable en el uso de dexmedetomidina, por lo que nuestros hallazgos no son extrapolables a otros escenarios. Además, los pacientes incluidos en nuestro estudio representan un espectro limitado de diagnósticos e indicaciones para el uso de dexmedetomidina, por lo que ciertas poblaciones de pacientes podrían no estar representados y poseer un mayor riesgo con el uso de dexmedetomidina que los analizados.

En cuanto a la administración de dexmedetomidina, al no tratarse de un estudio experimental, la dosis media de infusión, la duración del tratamiento y la decisión de reducción de dosis o suspensión del fármaco fueron realizados por el equipo médico local; por lo que pueden estar influidos por factores no analizados. Algunos síntomas y signos sufridos por los pacientes considerados como efectos adversos podrían estar relacionados con la severidad de su enfermedad de base y no con el efecto de la dexmedetomidina.

La posología e indicaciones de uso de otros fármacos sedantes no fueron recogidos, lo que limita la interpretación y la elaboración de conclusiones acerca de la eficacia de la dexmedetomidina en este apartado. Nuestro trabajo al tratarse de un estudio descriptivo observacional carece de un grupo control con el que realizar comparaciones directas, por lo que tampoco es posible establecer conclusiones firmes acerca de la eficacia de la dexmedetomidina con respecto a otros fármacos en la reducción de los tiempos de estancia hospitalaria o unidad de críticos y el tiempo de soporte con VMI.

Las conclusiones extraídas de este trabajo deben considerarse para la elaboración de hipótesis y el diseño de futuros estudios observacionales o experimentales.



## 6 CONCLUSIONES

1. Los resultados de nuestra tesis respaldan el uso del fármaco dexmedetomidina en el paciente cardiológico agudo ingresado en UCICs médicas, presentando un buen perfil de seguridad y eficacia.
2. Los pacientes con patología médica cardiológica aguda ingresados en UCICs en los que se usó dexmedetomidina presentaban una alta prevalencia de FRCV y comorbilidades. La cardiopatía que motivó el ingreso fue de gran severidad, siendo el diagnóstico más frecuente la PCR recuperada y en segundo lugar el IAM.
3. La posología de la dexmedetomidina en UCICs, dosis y duración de tratamiento, fue similar a la descrita en UCIs generales. La indicación principal más frecuente fue la progresión respiratoria y destete de VMI, seguido del delirium.
4. La seguridad de la dexmedetomidina fue similar a la registrada en UCIs generales, a pesar de la potencial vulnerabilidad de los pacientes cardiológicos agudos. La hipotensión y bradicardia fueron los efectos adversos más frecuentes, sin que se asociara a una mayor estancia en UCIC, mayor estancia hospitalaria o mayor mortalidad.
5. Las limitaciones del estudio no permiten extraer conclusiones acerca de la eficacia del fármaco. La baja tasa de reintubación como signo indirecto de progresión respiratoria exitosa y la reducción de la incidencia de delirium bajo su efecto apoyarían la eficacia de la dexmedetomidina en estos aspectos. La mayoría de pacientes precisaron del uso de otros sedantes lo que sugiere que no fue suficiente como único fármaco sedante.
6. El uso de fármacos inotrópicos y la falta de uso de medicación sedante coadyuvante se asociaron de forma independiente a una mayor incidencia de efectos adversos. La existencia de múltiples factores involucrados y posibles sesgos hacen necesarios futuros estudios para esclarecer estas asociaciones.



## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Minist. Sanidad, Consum. y Serv. Soc. 2017. p. 1.  
<https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm> (29 de marzo de 2020)
2. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Minist. Sanidad, Consum. y Serv. Soc. 2018.  
[https://www.ine.es/prensa/edcm\\_2018.pdf](https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf) (29 de marzo de 2020)
3. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet* 1998;**352**:1771-1774.
4. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJL. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;**372**:1333-1341.
5. Katz JN, Minder M, Olenchock B, Price S, Goldfarb M, Washam JB, Barnett CF, Newby LK, Diepen S van. The Genesis, Maturation, and Future of Critical Care Cardiology. *J Am Coll Cardiol* Elsevier USA; 2016;**68**:67-79.
6. Wilburne M. The coronary care unit: a new approach to treatment of acute coronary occlusion. *Circulation* 1961;**24**:1071.
7. Wilburne M, Fields J. Cardiac Resuscitation in Coronary Artery Disease: A Central Coronary Care Unit. *JAMA J Am Med Assoc* American Medical Association; 1963;**184**:453-457.
8. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;**20**:457-464.
9. Bourke ME. Coronary Care Unit to Cardiac Intensive Care Unit: Acute Medical

- Cardiac Care—Adapting With the Times. *Can J Cardiol* Pulsus Group Inc.; 2016;**32**:1197-1199.
10. Katz JN, Shah BR, Volz EM, Horton JR, Shaw LK, Newby LK, Granger CB, Mark DB, Califf RM, Becker RC. Evolution of the coronary care unit: Clinical characteristics and temporal trends in healthcare delivery and outcomes. *Crit Care Med* 2010;**38**:375-381.
  11. Kasaoka S. Evolved role of the cardiovascular intensive care unit (CICU). *J Intensive Care* BioMed Central Ltd.; 2017;**5**:72.
  12. Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane database Syst Rev* 2014;**50**:CD009176.
  13. Holland EM, Moss TJ. Acute Noncardiovascular Illness in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1999-2007.
  14. Goldfarb M, Diepen S van, Liszkowski M, Jentzer JC, Pedraza I, Cercek B. Noncardiovascular Disease and Critical Care Delivery in a Contemporary Cardiac and Medical Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* SAGE Publications Inc.; 2019;**34**:537-543.
  15. Tsang R. Hemodynamic Monitoring in the Cardiac Intensive Care Unit. *Congenit Heart Dis* 2013;**8**:568-575.
  16. Claeys MJ, Roubille F, Casella G, Zukermann R, Nikolaou N, Luca L De, Gierlotka M, Iakobishvili Z, Thiele H, Koutouzis M, Sionis A, Monteiro S, Beauloye C, Held C, Tint D, Zakke I, Serpytis P, Babic Z, Belohlavev J, Magdy A, Sivagowry Rasalingam M, Daly K, Arroyo D, Vavlukis M, Radovanovic N, Trendafilova E, Marandi T, Hassenger C, Lettino M, Price S, et al. Organization of intensive cardiac care units in

- Europe: Results of a multinational survey. *Eur Hear journal Acute Cardioasc care* SAGE Publications; 2020;2048872619883997.
17. Morrow DA, Fang JC, Fintel DJ, Granger CB, Katz JN, Kushner FG, Kuvin JT, Lopez-Sendon J, McAreavey D, Nallamothu B, Page RL, Parrillo JE, Peterson PN, Winkelman C, American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative, Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing,, of Care. Evolution of critical care cardiology: transformation of the cardiovascular intensive care unit and the emerging need for new medical staffing and training models: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* Circulation; 2012;**126**:1408-1428.
  18. Doll JA, Ohman EM, Patel MR, Milano CA, Rogers JG, Wohns DH, Kapur NK, Rao S V. A team-based approach to patients in cardiogenic shock. *Catheter Cardioasc Interv* 2016;**88**:424-433.
  19. Khera R, Cram P, Lu X, Vyas A, Gerke A, Rosenthal GE, Horwitz PA, Girotra S. Trends in the Use of Percutaneous Ventricular Assist Devices. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:941.
  20. Khazanie P, Hammill BG, Patel CB, Eapen ZJ, Peterson ED, Rogers JG, Milano CA, Curtis LH, Hernandez AF. Trends in the Use and Outcomes of Ventricular Assist Devices Among Medicare Beneficiaries, 2006 Through 2011. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1395-1404.
  21. Szymanski FM, J FK. Cardiogenic Shock - Diagnostic and Therapeutic Options in the Light of New Scientific Data. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;**46**:301-306.
  22. Tagami T, Hirata K, Takeshige T, Matsui J, Takinami M, Satake M, Satake S, Yui T, Itabashi K, Sakata T, Tosa R, Kushimoto S, Yokota H, Hiramasa H. Implementation of the Fifth Link of the Chain of Survival Concept for Out-of-Hospital Cardiac Arrest.

- Circulation* 2012;**126**:589-597.
23. Kalra R, Arora G, Patel N, Doshi R, Berra L, Arora P, Bajaj NS. Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest. *Anesth Analg* 2018;**126**:867-875.
  24. Grieco D, Borrelli A, Ruvo E de, Scara' A, Sciarra L, Bona R Della, Rebecchi M, Calo' L. Treatment of the arrhythmic storm. *Eur Hear J Suppl* 2019;**21**:B23-B24.
  25. Chodakowski JD, Courtney DM. Pulmonary embolism critical care update. *Curr Opin Crit Care* 2018;**24**:540-546.
  26. Damluji AA, Forman DE, Diepen S van, Alexander KP, Page RL, Hummel SL, Menon V, Katz JN, Albert NM, Afilalo J, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Older Adults in the Cardiac Intensive Care Unit: Factoring Geriatric Syndromes in the Management, Prognosis, and Process of Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;**141**:e6-e32.
  27. Katz JN, Turer AT, Becker RC. Cardiology and the Critical Care Crisis. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1279-1282.
  28. Demurtas J, Ecarnot F, Cernesi S, Solari M, Munoz MA, Cella A. Comprehensive Geriatric Assessment in Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol* 2020;**1216**:87-97.
  29. Schenone A, Chen K, Andress K, Militello M, Cho L. Editor's Choice- Sedation in the coronary intensive care unit: An adapted algorithm for critically ill cardiovascular patient. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* 2019;**8**:167-175.
  30. Reade MC, Finfer S. Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* Massachusetts Medical Society; 2014;**370**:444-454.
  31. Ibrahim K, McCarthy CP, McCarthy KJ, Brown CH, Needham DM, Januzzi JL, McEvoy JW. Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Heart Assoc* American Heart Association Inc.; 2018;**7**:e008568.

32. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: Current Role in Anesthesia and Intensive Care. *Brazilian J Anesthesiol* 2012;**62**:118-133.
33. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerg B, Balas MC, Boogaard M van den, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen J-F, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* NLM (Medline); 2018;**46**:e825-e873.
34. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;**375**:475-480.
35. Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane database Syst Rev* 2014;CD009176.
36. Aday AW, Dell'orfono H, Hirning BA, Matta L, O'brien MH, Scirica BM, Avery KR, Morrow DA. Evaluation of a clinical pathway for sedation and analgesia of mechanically ventilated patients in a cardiac intensive care unit (CICU): The Brigham and Women's Hospital Levine CICU sedation pathways. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* 2013;**2**:299-305.
37. Patel SB, Kress JP. Sedation and Analgesia in the Mechanically Ventilated Patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:486-497.
38. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE,

- Nasraway SA, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;**30**:119-141.
39. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology☆. *Pain* 2008;**137**:473-477.
  40. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, Roche-Campo F, Mancebo J, Divatia J V., Soares M, Ionescu DC, Grintescu IM, Vasiliu IL, Maggiore SM, Rusinova K, Owczuk R, Egerod I, Papathanassoglou EDE, Kyranou M, Joynt GM, Burghi G, Freebairn RC, Ho KM, Kaarlola A, Gerritsen RT, Kesecioglu J, Sulaj MMS, Norrenberg M, Benoit DD, Seha MSG, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit: The Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**189**:39-47.
  41. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam J-J, Jaber S. A Prospective Study of Pain at Rest: Incidence and Characteristics of an Unrecognized Symptom in Surgical and Trauma versus Medical Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology* 2007;**107**:858-860.
  42. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, Mlcek CA, Shively M, Clopton P, Glaser DN. Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: a multisite study. *Am J Crit Care* 1999;**8**:105-117.
  43. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, Wenger NS, Connors AF, Lynn J, Yasui Y, Phillips RS, Fulkerson W. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigations. *Crit Care Med* 1996;**24**:1953-1961.
  44. Navarro-García MA, Marín-Fernández B, Carlos-Alegre V de, Martínez-Oroz A, Martorell-Gurucharri A, Ordoñez-Ortigosa E, Prieto-Guembe P, Sorbet-Amóstegui



- MR, Induráin-Fernández S, Elizondo-Sotro A, Irigoyen-Aristorena MI, García-Aizpún Y. Preoperative Mood Disorders in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Risk Factors and Postoperative Morbidity in the Intensive Care Unit. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2011;**64**:1005-1010.
45. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II\*. *Crit Care Med* 2004;**32**:421-427.
46. Faigeles B, Howie-Esquivel J, Miaskowski C, Stanik-Hutt J, Thompson C, White C, Wild LR, Puntillo K. Predictors and Use of Nonpharmacologic Interventions for Procedural Pain Associated with Turning among Hospitalized Adults. *Pain Manag Nurs* 2013;**14**:85-93.
47. Chanques G, Viel E, Constantin J-M, Jung B, Lattre S de, Carr J, Cissé M, Lefrant J-Y, Jaber S. The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010;**151**:711-721.
48. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care Res (Hoboken)* Arthritis Care Res (Hoboken); 2011;**63**:S240-S252.
49. Rahu MA, Grap MJ, Ferguson P, Joseph P, Sherman S, Elswick RK. Validity and Sensitivity of 6 Pain Scales in Critically Ill, Intubated Adults. *Am J Crit Care* 2015;**24**:514-523.
50. Vázquez M, Pardavila M-I, Lucia M, Aguado Y, Margall M, Asiain MC. Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nurs Crit Care* 2011;**16**:178-185.

51. Rijkenberg S, Stilma W, Bosman RJ, Meer NJ van der, Voort PHJ van der. Pain Measurement in Mechanically Ventilated Patients After Cardiac Surgery: Comparison of the Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;**31**:1227-1234.
52. Hasegawa R. Consideration of pain felt by patients in the ICU. *J Intensive Care* BioMed Central Ltd.; 2017;**5**:73.
53. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The of impact postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* *Anesth Analg*; 1998;**86**:781-785.
54. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H. Preventive Effects of Ramelteon on Delirium. *JAMA Psychiatry* 2014;**71**:397.
55. Piotrowski MM, Paterson C, Mitchinson A, Kim HM, Kirsh M, Hinshaw DB. Massage as adjuvant therapy in the management of acute postoperative pain: a preliminary study in men. *J Am Coll Surg* 2003;**197**:1037-1046.
56. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, Savik K. Effects of Patient-Directed Music Intervention on Anxiety and Sedative Exposure in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilatory Support. *JAMA* 2013;**309**:2335.
57. Ayyasi M, Ghafari R, Yazdani J, Gorji H, Nesami B. Comparison of ice packs application and relaxation therapy in pain reduction during chest tube removal following cardiac surgery. *N Am J Med Sci* 2014;**6**:19.
58. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F. The Role of the Anesthesiologist in Fast-Track Surgery: From Multimodal Analgesia to Perioperative Medical Care. *Anesth Analg* 2007;**104**:1380-1396.
59. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain Assessment Is

Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology* 2009;**111**:1308-1316.

60. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;**27**:2609-2615.
61. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, Mann C, Lefrant J-Y, Eledjam J-J. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit\*. *Crit Care Med* 2006;**34**:1691-1699.
62. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay\*. *Crit Care Med* 2008;**36**:427-433.
63. Chevrolet J-C, Jolliet P. Clinical review: Agitation and delirium in the critically ill – significance and management. *Crit Care* 2007;**11**:214.
64. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Intern Med* 2005;**4**:448-456.
65. Tate JA, Devito Dabbs A, Hoffman LA, Milbrandt E, Happ MB. Anxiety and Agitation in Mechanically Ventilated Patients. *Qual Health Res* 2012;**22**:157-173.
66. Jaber S, Chanques G, Altairac C, Sebbane M, Vergne C, Perrigault P-F, Eledjam J-J. A Prospective Study of Agitation in a Medical-Surgical ICU. *Chest* 2005;**128**:2749-2757.
67. Burk RS, Grap MJ, Munro CL, Schubert CM, Sessler CN. Predictors of Agitation in Critically Ill Adults. *Am J Crit Care* 2014;**23**:414-423.
68. Almeida TML de, Azevedo LCP de, Nosé PMG, Freitas FGR de, Machado FR. Risk factors for agitation in critically ill patients. *Rev Bras Ter intensiva* 2016;**28**:413-419.
69. Burk RS, Grap MJ, Munro CL, Schubert CM, Sessler CN. Agitation Onset, Frequency, and Associated Temporal Factors in Critically Ill Adults. *Am J Crit Care* 2014;**23**:296-

- 304.
70. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal P V., Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* American Lung Association; 2002;**166**:1338-1344.
71. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;**27**:1325-1329.
72. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001;**27**:853-858.
73. Silva PSL da, Fonseca MCM. Unplanned Endotracheal Extubations in the Intensive Care Unit. *Anesth Analg* 2012;**114**:1003-1014.
74. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Murray L, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L. Early Goal-Directed Sedation Versus Standard Sedation in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 2013;**41**:1983-1991.
75. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, Deem SA, Goldberg J, Hudson L, Heidegger CP, Weiss NS. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009;**37**:2527-2534.
76. Camps AS, Riera JAS-I, Vazquez DT, Borges MS, Rodriguez JP, Lopez EA. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000;**28**:3612-3619.
77. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L. Early Intensive Care Sedation Predicts Long-Term Mortality in Ventilated Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2012;**186**:724-731.
78. Riker RR. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients<subtitle>A Randomized Trial</subtitle>. *JAMA* 2009;**301**:489.
79. Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit Delirium. *Anesthesiology* Lippincott Williams and Wilkins; 2016;**125**:1229-1241.
80. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med* Massachussetts Medical Society; 2017;**377**:1456-1466.
81. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* John Wiley and Sons Ltd; 2018;**33**:1428-1457.
82. Pinho C, Cruz S, Santos A, Abelha FJ. Postoperative delirium: age and low functional reserve as independent risk factors. *J Clin Anesth* Elsevier Inc.; 2016;**33**:507-513.
83. Gool WA van, Beek D van de, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* Lancet; 2010;**375**:773-775.
84. Simone MJ, Tan ZS. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Delirium and Dementia in Older Adults: A Review. *CNS Neurosci Ther* CNS Neurosci Ther; 2011;**17**:506-513.
85. Fassbender K, Schmidt R, Mößner R, Daffertshofer M, Hennerici M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke: Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke* Stroke; 1994;**25**:1105-1108.
86. Schreiber MP, Colantuoni E, Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Chen KF, Shanholtz C, Mendez-Tellez PA, Needham DM. Corticosteroids and transition to delirium in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* Lippincott Williams and Wilkins; 2014;**42**:1480-1486.

87. Fontana CJ, Pittiglio LI. Sleep deprivation among critical care patients. *Crit Care Nurs Q* 2010;**33**:75-81.
88. Maldonado JR. Pathoetiological Model of Delirium: a Comprehensive Understanding of the Neurobiology of Delirium and an Evidence-Based Approach to Prevention and Treatment. *Crit Care Clin W.B. Saunders*; 2008;**24**:789-856.
89. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Paanila S, Halonen P, Sivenius J, Sulkava R. Systematic intervention for supporting community care of elderly people after a delirium episode. *Int Psychogeriatrics Int Psychogeriatr*; 2001;**13**:37-49.
90. Inouye SK. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med N Engl J Med*; 2006;**354**:1157-1165.
91. Crocker E, Beggs T, Hassan A, Denault A, Lamarche Y, Bagshaw S, Elmi-Sarabi M, Hiebert B, Macdonald K, Giles-Smith L, Tangri N, Arora RC. Long-Term Effects of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Cardiac Operation: A Systematic Review. *Ann. Thorac. Surg. Elsevier USA*; 2016. p. 1391-1399.
92. Marco J, Méndez M, Cruz-Jentoft AJ, García Klepzig JL, Calvo E, Canora J, Zapatero A, Barba R. Clinical characteristics and prognosis for delirium in Spanish internal medicine departments: An analysis from a large clinical-administrative database. *Rev Clin Esp Elsevier Doyma*; 2019;**219**:415-423.
93. Pi-Figueras M, Aguilera A, Arellano M, Miralles R, Garcia-Caselles P, Torres R, Cervera AM. Prevalence of delirium in a geriatric convalescence hospitalization unit: Patient's clinical characteristics and risk precipitating factor analysis. *Arch Gerontol Geriatr Elsevier Ireland Ltd*; 2004;**38**:333-337.
94. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation Circulation*;

- 2009;**119**:229-236.
95. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Thomas H L. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med Am J Med*; 1998;**105**:380-384.
  96. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno J V., Laca M, Grecco G, Jimenez E, Árias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care Crit Care*; 2010;**14**:R210.
  97. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Wesley Ely E, Fiest KM. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med. Lippincott Williams and Wilkins*; 2018. p. 2029-2035.
  98. Ely EW, Bernard GR, Speroff T, Gautam S, Dittus R, May L, Truman B, Ely EW, Bernard GR, Gordon S, Margolin R, Inouye SK, Francis J, Hart RP. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *J Am Med Assoc JAMA*; 2001;**286**:2703-2710.
  99. Rompaey B Van, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Elseviers M, Bossaert L. A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM Confusion Scale in intensive care delirium assessment: an observational study in non-intubated patients. *Crit Care Crit Care*; 2008;**12**:R16.
  100. Delirium is prevalent in older hospital inpatients and associated with adverse outcomes: results of a prospective multi-centre study on World Delirium Awareness Day. *BMC Med* 2019;**17**:229.
  101. Meyer NJ, Hall JB. Brain dysfunction in critically ill patients--the intensive care unit and beyond. *Crit Care* 2006;**10**:223.

102. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.<sup>a</sup> ed. Ref. Modul. Neurosci. Biobehav. Psychol. American Psychiatric Association; 2013.
103. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry Br J Psychiatry*; 1992;**161**:843-845.
104. Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, Marcantonio ER. Association Between Psychomotor Activity Delirium Subtypes and Mortality Among Newly Admitted Postacute Facility Patients. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2007;**62**:174-179.
105. Bergeron N, Dubois M-J, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001;**27**:859-864.
106. Naksuk N, Thongprayoon C, Park JY, Sharma S, Gaba P, Rosenbaum AN, Peeraphatdit T, Hu TY, Bell MR, Herasevich V, Brady PA, Kapa S, Asirvatham SJ. Editor's Choice-Clinical impact of delirium and antipsychotic therapy: 10-Year experience from a referral coronary care unit. *Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*; 2017. p. 560-568.
107. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, Serafim RB, Stevens RD. Outcome of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ BMJ Publishing Group*; 2015;**350**:1-10.
108. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl S V., Murphy TE, Araujo KLB, Ness PH Van. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med American Thoracic Society*; 2009;**180**:1092-1097.
109. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically



- Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *J Am Med Assoc JAMA*; 2004;**291**:1753-1762.
110. Thomason JWW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care Crit Care*; 2005;**9**:R375-81.
  111. Bruera E, Bush SH, Willey J, Paraskevopoulos T, Li Z, Palmer JL, Cohen MZ, Sivesind D, Elsayem A. Impact of Delirium and recall on the level or distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer Cancer*; 2009;**115**:2004-2012.
  112. Maniar HS, Lindman BR, Escallier K, Avidan M, Novak E, Melby SJ, Damiano MS, Lasala J, Quader N, Rao RS, Lawton J, Moon MR, Helsten D, Pasque MK, Damiano RJ, Zajarias A. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;**151**:815-823.e2.
  113. Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clin. Neurosci. Les Laboratoires Servier*; 2007. p. 29-45.
  114. Pauley E, Lishmanov A, Schumann S, Gala GJ, Diepen S Van, Katz JN. Delirium is a robust predictor of morbidity and mortality among critically ill patients treated in the cardiac intensive care unit. *Am Heart J Mosby Inc.*; 2015;**170**:79-86.e1.
  115. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, Truman B, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients\*. *Crit Care Med* 2004;**32**:955-962.
  116. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N Engl J Med Massachusetts Medical Society*;

- 2013;**369**:1306-1316.
117. Hshieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Travison T, Inouye SK. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: A meta-analysis. *JAMA Intern Med* American Medical Association; 2015;**175**:512-520.
  118. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 2014;**69**:540-549.
  119. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* Lancet; 2009;**373**:1874-1882.
  120. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 2011;**40**:23-29.
  121. Vincent J-L, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, Longrois D, Strøm T, Conti G, Funk G-C, Badenes R, Mantz J, Spies C, Takala J. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016;**42**:962-971.
  122. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology* 2006;**104**:21-26.
  123. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, Chen KS, Gu XE, Zhu SN. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial\*. *Crit Care Med* 2012;**40**:731-739.
  124. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of Risperidone for Prevention of

- Postoperative Delirium in Cardiac Surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007;**35**:714-719.
125. Serafim RB, Bozza FA, Soares M, Brasil PEAA do, Tura BR, Ely EW, Salluh JIF. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *J Crit Care* 2015;**30**:799-807.
126. Bellapart J, Boots R. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. *Br J Anaesth* 2012;**108**:572-580.
127. Muzyk AJ, Rayfield A, Revollo JY, Heinz H, Gagliardi JP. Examination of Baseline Risk Factors for QTc Interval Prolongation in Patients Prescribed Intravenous Haloperidol. *Drug Saf* 2012;**35**:547-553.
128. Jakob SM. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation. *JAMA* 2012;**307**:1151.
129. Su X, Meng Z-T, Wu X-H, Cui F, Li H-L, Wang D-X, Zhu X, Zhu S-N, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;**388**:1893-1902.
130. Leonard M, Raju B, Conroy M, Donnelly S, Trzepacz P, Saunders J, Meagher D. Reversibility of delirium in terminally ill patients and predictors of mortality. *Palliat Med* 2008;**22**:848-854.
131. Hanison J, Conway D. A multifaceted approach to prevention of delirium on intensive care. *BMJ Qual Improv Reports* 2015;**4**:u209656.w4000.
132. Ono H, Taguchi T, Kido Y, Fujino Y, Doki Y. The usefulness of bright light therapy for patients after oesophagectomy. *Intensive Crit Care Nurs* 2011;**27**:158-166.
133. Moon K-J, Lee S-M. The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2015;**52**:1423-1432.
134. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun

- BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: The MIND randomized, placebo-controlled trial\*. *Crit Care Med* 2010;**38**:428-437.
135. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, Haren F Van, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2016;**315**:1460-1468.
136. Michaud CJ, Bullard HM, Harris SA, Thomas WL. Impact of Quetiapine Treatment on Duration of Hypoactive Delirium in Critically Ill Adults: A Retrospective Analysis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;**35**:731-739.
137. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, Jackson J, Perkins GD, McAuley DF. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;**1**:515-523.
138. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study\*. *Crit Care Med* 2010;**38**:419-427.
139. Dumont M, Gottfried SB, Skrobik YK, Bergeron N. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;**30**:444-449.
140. Kotfis K, Strzelbicka M, Zegan-Barańska M, Safranow K, Brykczynski M, Żukowski M, Ely EW. Validation of the behavioral pain scale to assess pain intensity in adult, intubated postcardiac surgery patients. *Medicine (Baltimore)* 2018;**97**:e12443.
141. Kshetry VR, Carole LF, Henly SJ, Sendelbach S, Kummer B. Complementary

- Alternative Medical Therapies for Heart Surgery Patients: Feasibility, Safety, and Impact. *Ann Thorac Surg* 2006;**81**:201-205.
142. Özer N, Karaman Özlü Z, Arslan S, Günes N. Effect of Music on Postoperative Pain and Physiologic Parameters of Patients after Open Heart Surgery. *Pain Manag Nurs* 2013;**14**:20-28.
143. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Bartolomeo R Di, Grillone G, Bacchi-Reggiani L. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2007;**32**:527-531.
144. Joshi S, Jagadeesh A. Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic postoperative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth* 2013;**16**:180.
145. Insler SR, O'Connor M, Samonte AF, Bazaral MG. Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;**9**:541-546.
146. Hynninen MS, Cheng DCH, Hossain I, Carroll J, Aumbhagavan SS, Yue R, Karski JM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 2000;**47**:1182-1187.
147. Roekaerts PMHJ, Huygen FJPM, Lange S de. Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;**7**:142-147.
148. Noriega FJ, Vidán MT, Sánchez E, Díaz A, Serra-Rexach JA, Fernández-Avilés F, Bueno H. Incidence and impact of delirium on clinical and functional outcomes in older patients hospitalized for acute cardiac diseases. *Am Heart J* Mosby Inc.; 2015;**170**:938-944.

149. Falsini G, Grotti S, Porto I, Toccafondi G, Fraticelli A, Angioli P, Ducci K, Liistro F, Pieroni M, Taddei T, Romanelli S, Rossi R, Bolognese L. Long-term prognostic value of delirium in elderly patients with acute cardiac diseases admitted to two cardiac intensive care units: a prospective study (DELIRIUM CORDIS). *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* NLM (Medline); 2018;**7**:661-670.
150. Lahariya S, Grover S, Bagga S, Sharma A. Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: Incidence, prevalence, risk factor and outcome. *Gen Hosp Psychiatry* Elsevier Inc.; 2014;**36**:156-164.
151. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR, Burns KM, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Pandhvaripande PP. Delirium in the cardiovascular ICU: Exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* NIH Public Access; 2013;**41**:405-413.
152. Honda S, Nagai T, Sugano Y, Okada A, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano K, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T. Prevalence, determinants, and prognostic significance of delirium in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol* Elsevier Ireland Ltd; 2016;**222**:521-527.
153. Samim M, Hendrikse J, Worp HB van der, Agostoni P, Nijhoff F, Doevendans PA, Stella PR. Silent ischemic brain lesions after transcatheter aortic valve replacement: lesion distribution and predictors. *Clin Res Cardiol* Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2015;**104**:430-438.
154. Pollock JS, Hollenbeck RD, Wang L, Holmes B, Young MN, Peters M, Ely EW, McPherson JA, Vasilevskis EE. Delirium in survivors of cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia. *Am J Crit Care* American Association of Critical Care Nurses; 2016;**25**:e81-e89.

155. Bizjak ED, Nolan PE, Brody EA, Galloway JM. Procainamide-induced psychosis: A case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* Ann Pharmacother; 1999;**33**:948-951.
156. Athwal H. Amiodarone-Induced Delirium. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;**11**:696-697.
157. Saravay SM, Marke J, Steinberg MD, Rabiner CJ. «Doom anxiety» and delirium in lidocaine toxicity. *Am J Psychiatry* Am J Psychiatry; 1987;**144**:159-163.
158. Fisher AA, Davis M, Jeffery I. Acute delirium induced by metoprolol. *Cardiovasc Drugs Ther* Cardiovasc Drugs Ther; 2002;**16**:161-165.
159. Servatius H, Höfeler T, Hoffmann BA, Sultan A, Lüker J, Schäffer B, Willems S, Steven D. Propofol sedation administered by cardiologists for patients undergoing catheter ablation for ventricular tachycardia. *Europace* 2016;**18**:1245-1251.
160. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinotti R, Henzel C, Desmonts JM. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 1986;**65**:113-119.
161. Pancaro C. Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice, 2nd edition. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol* The American Society of Anesthesiologists; 2003;**98**:284-284.
162. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, McConnell BK, Zakhary DR, Smolsky SM, Moravec CS. The Effects of Propofol on the Contractility of Failing and Nonfailing Human Heart Muscles. *Anesth Analg* 2001;**93**:550-559.
163. Mayer N, Legat K, Weinstabl C, Zimpfer M. Effects of Propofol on the Function of Normal, Collateral-Dependent, and Ischemic Myocardium. *Anesth Analg* 1993;**76**:33-39.
164. Feinstein RE, Khawaja IS, Nurenberg JR, Frishman WH. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *Curr Probl Cardiol* 2002;**27**:190-240.

165. Bendel S, Ruukonen E, Pölönen P, Uusaro A. Propofol causes more hypotension than etomidate in patients with severe aortic stenosis: a double-blind, randomized study comparing propofol and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;**51**:284-289.
166. Lepage J-Y, Blanloeil Y, Pinaud M, Helias J, Auneau C, Cozian A, Souron R. Hemodynamic Effects of Diazepam, Flunitrazepam, and Midazolam in Patients with Ischemic Heart Disease: Assessment with a Radionuclide Approach. *Anesthesiology* 1986;**65**:678-683.
167. STEPHAN H, SONNTAG H, SCHENK HD, KETTLER D, KHAMBATTA HJ. EFFECTS OF PROPOFOL ON CARDIOVASCULAR DYNAMICS, MYOCARDIAL BLOOD FLOW AND MYOCARDIAL METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE. *Br J Anaesth* 1986;**58**:969-975.
168. Miller DR, Wellwood M, Teasdale SJ, Laidley D, Ivanov J, Young P, Madonik M, McLaughlin P, Mickle DAG, Weisel RD. Effects of anaesthetic induction on myocardial function and metabolism: a comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil. *Can J Anaesth* 1988;**35**:219-233.
169. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, Peacock WF, Pollack C V., Gibler WB, Peterson ED. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005;**149**:1043-1049.
170. Hobl E-L, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Posch M, Jilma B. Morphine Decreases Clopidogrel Concentrations and Effects. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:630-635.
171. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszał MP, Roś D, Koziński M. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with



- myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2016;**37**:245-252.
172. Kannan S, Sherwood N. Termination of supraventricular tachycardia by propofol. *Br J Anaesth* 2002;**88**:874-875.
173. Burjorjee JE, Milne B. Propofol for electrical storm; a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 2002;**49**:973-977.
174. Olson N, Lim MJ, Ferreira SW, Mehdirad AA. Potential for Infra-Nodal Heart Block and Cardiogenic Shock With Propofol Administration. *Cardiol Res* 2013;**4**:35-40.
175. Yu X-C, Wang H-X, Pei J-M, Wong TM. Anti-arrhythmic Effect of  $\kappa$ -opioid Receptor Stimulation in the Perfused Rat Heart: Involvement of a cAMP-dependent Pathway. *J Mol Cell Cardiol* 1999;**31**:1809-1819.
176. Saini V, Carr DB, Hagestad EL, Lown B, Verrier RL. Antifibrillatory action of the narcotic agonist fentanyl. *Am Heart J* 1988;**115**:598-605.
177. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing Cardiovascular Adverse Effects of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Schizophrenia. *Cardiol Res Pract* 2014;**2014**:1-8.
178. Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, Wilson JX, Urquhart BL, Cechetto DF. Propofol Neuroprotection in Cerebral Ischemia and Its Effects on Low-molecular-weight Antioxidants and Skilled Motor Tasks. *Anesthesiology* 2004;**100**:1151-1159.
179. Bjelland TW, Dale O, Kaisen K, Haugen BO, Lydersen S, Strand K, Klepstad P. Propofol and remifentanyl versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A randomised trial. *Intensive Care Med* 2012;**38**:959-967.
180. Limbird LE. Historical perspective for understanding of adrenergic receptors. *Curr Top Membr* 2011;**67**:1-17.

181. Lymperopoulos A, Brill A, McCrink KA. GPCRs of adrenal chromaffin cells & catecholamines: The plot thickens. *Int J Biochem Cell Biol* 2016;**77**:213-219.
182. Ahlquist RP. A STUDY OF THE ADRENOTROPIC RECEPTORS. *Am J Physiol Content* 1948;**153**:586-600.
183. Minneman KP, Hedberg A, Molinoff PB. Comparison of beta adrenergic receptor subtypes in mammalian tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1979;**211**:502-508.
184. Starke K. Alpha-adrenoceptor subclassification. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981;**88**:199-236.
185. Adolfo García-Sáinz J, Hoffman BB, Li S-Y, Lefkowitz RJ, Fain JN. Role of alpha1 adrenoceptors in the turnover of phosphatidylinositol and of alpha2 adrenoceptors in the regulation of cyclic AMP accumulation in hamster adipocytes. *Life Sci* 1980;**27**:953-961.
186. Cotecchia S. The  $\alpha$ 1-adrenergic receptors: diversity of signaling networks and regulation. *J Recept Signal Transduct Res* 2010;**30**:410-419.
187. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Meer P van der, Filippatos G, McMurray JJV, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Atherton JJ, Bauersachs J, Camm AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* John Wiley and Sons Ltd; 2016;**18**:891-975.
188. Hamada M, Ikeda S, Shigematsu Y. Advances in medical treatment of hypertrophic

- cardiomyopathy. *J Cardiol* 2014;**64**:1-10.
189. Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, Polacheck WJ, Benson CC, Swist S, Gorham J, Yang L, Schafer S, Sheng CC, Haghighi A, Homsy J, Hubner N, Church G, Cook SA, Linke WA, Chen CS, Seidman JG, Seidman CE. Titin mutations in iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy. *Science* (80- ) 2015;**349**:982-986.
  190. DeFilippis EM, Givertz MM. Treating Diabetes in Patients with Heart Failure: Moving from Risk to Benefit. *Curr Heart Fail Rep* 2016;**13**:111-118.
  191. Shi T, Papay RS, Perez DM.  $\alpha$  1A -Adrenergic receptor prevents cardiac ischemic damage through PKC  $\delta$  /GLUT1/4-mediated glucose uptake. *J Recept Signal Transduct* 2016;**36**:261-270.
  192. Zhu W, Woo AY-H, Zhang Y, Cao C-M, Xiao R-P.  $\beta$ -Adrenergic Receptor Subtype Signaling in the Heart: from Bench to the Bedside. *Current topics in membranes* 2011. p. 191-204.
  193. Lucia C de, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac  $\beta$ -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Front Pharmacol* 2018;**9**:904.
  194. Myagmar B-E, Flynn JM, Cowley PM, Swigart PM, Montgomery MD, Thai K, Nair D, Gupta R, Deng DX, Hosoda C, Melov S, Baker AJ, Simpson PC. Adrenergic Receptors in Individual Ventricular Myocytes. *Circ Res* 2017;**120**:1103-1115.
  195. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999;**51**:651-690.
  196. Wright CD, Chen Q, Baye NL, Huang Y, Healy CL, Kasinathan S, O'Connell TD. Nuclear  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptors Signal Activated ERK Localization to Caveolae in Adult Cardiac Myocytes. *Circ Res* 2008;**103**:992-1000.
  197. Docherty JR. The pharmacology of  $\alpha$ 1-adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol*

- 2019;**855**:305-320.
198. O'Connell TD, Ishizaka S, Nakamura A, Swigart PM, Rodrigo MC, Simpson GL, Cotecchia S, Rokosh DG, Grossman W, Foster E, Simpson PC. The  $\alpha$ 1A/C- and  $\alpha$ 1B-adrenergic receptors are required for physiological cardiac hypertrophy in the double-knockout mouse. *J Clin Invest* 2003;**111**:1783-1791.
  199. Curiel R, Pérez-González J, Brito N, Zerpa R, Téllez D, Cabrera J, Curiel C, Cubeddu L. Positive Inotropic Effects Mediated by  $\alpha$ 1 Adrenoceptors in Intact Human Subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;**14**:603-615.
  200. Davis BR. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2000;**283**:1967-1975.
  201. Mason ST, Angel A. Anaesthesia: The role of adrenergic mechanisms. *Eur J Pharmacol* 1983;**91**:29-39.
  202. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;**71**:108-118.
  203. Limbird, Lee E. Sweatt JD. The alpha-2 Adrenergic Receptors. Limbird LE, ed. humana Press. Totowa, NJ: Humana Press; 1988.
  204. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin* 2017;**35**:233-245.
  205. BREDE M. ?2-Adrenergic Receptor Subtypes ? Novel Functions Uncovered in Gene-Targeted Mouse Models. *Biol Cell* 2004;**96**:343-348.
  206. Lee JY, DeBernardis JF. Alpha 2-adrenergic receptors and calcium: alpha 2-receptor blockade in vascular smooth muscle as an approach to the treatment of hypertension. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1990;**12**:213-225.
  207. Ping P, Faber JE. Characterization of alpha-adrenoceptor gene expression in arterial

- and venous smooth muscle. *Am J Physiol Circ Physiol* 1993;**265**:H1501-H1509.
208. Gavras I, Manolis AJ, Gavras H. The  $\alpha$ 2-adrenergic receptors in hypertension and heart failure: experimental and clinical studies. *J Hypertens* 2001;**19**:2115-2124.
  209. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, Barsh GS, Kobilka BK. Cardiovascular Regulation in Mice Lacking alpha 2-Adrenergic Receptor Subtypes b and c. *Science* (80- ) 1996;**273**:803-805.
  210. Hirakata H, Fouad-Tarazi FM. The differential effects of alpha2-adrenergic stimulation on the myocardium and coronary vessels in the isolated rat heart. *Life Sci* 1988;**43**:2025-2033.
  211. MacDonald E, Kobilka B., Scheinin M. Gene targeting — homing in on  $\alpha$ 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci* 1997;**18**:211-219.
  212. DUBOCOVICH ML. Presynaptic Alpha-Adrenoceptors in the Central Nervous System. *Ann N Y Acad Sci* 1984;**430**:7-25.
  213. MacDonald E, Scheinin M. Distribution and pharmacology of alpha 2-adrenoceptors in the central nervous system. *J Physiol Pharmacol* 1995;**46**:241-258.
  214. Feuerstein TJ, Huber B, Vetter J, Aranda H, Velthoven V Van, Limberger N. Characterization of the alpha(2)-adrenoceptor subtype, which functions as alpha(2)-autoreceptor in human neocortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;**294**:356-362.
  215. Fürst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bull* 1999;**48**:129-141.
  216. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, Limbird LE. Substitution of a mutant 2a-adrenergic receptor via «hit and run» gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1997;**94**:9950-9955.
  217. Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, Page SO, Hulette C, Light AR, Schwinn DA.

- $\alpha$ 2-Adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding  $\alpha$ 2-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Mol Brain Res* 1995;**34**:109-117.
218. Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Posthumus IJ, Wilcox GL.  $\alpha$  2C - Adrenergic Receptors Mediate Spinal Analgesia and Adrenergic-Opioid Synergy. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;**300**:282-290.
219. Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the  $\alpha$ 2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target. *Life Sci* 2001;**68**:2277-2285.
220. Rabin BC, Guo T-Z, Gregg K, Maze M. Role of serotonergic neurotransmission in the hypnotic response to dexmedetomidine, an  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1996;**306**:51-59.
221. Meert TF, Kock M De. Potentiation of the Analgesic Properties of Fentanyl-like Opioids with  $\alpha$ 2-Adrenoceptor Agonists in Rats. *Anesthesiology* 1994;**81**:677-688.
222. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J, Holbrook JR, Lehmann CU, Lessin HR, Okechukwu K, Pierce KL, Winner JD, Zurhellen W. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019;**144**:e20192528.
223. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:e127-e248.

224. Lingford-Hughes A, Welch S, Peters L, Nutt D. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012;**26**:899-952.
225. Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, Ashwal S, Fehlings DL, McLaughlin J, Morrison LA, Shrader MW, Tilton A, Vargus-Adams J. Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child. *Neurology* 2010;**74**:336-343.
226. Lundblad M, Trifa M, Kaabachi O, Khalifa S Ben, Fekih Hassen A, Engelhardt T, Eksborg S, Lönnqvist P-A. Alpha-2 adrenoceptor agonists as adjuncts to peripheral nerve blocks in children: a meta-analysis. Thomas M, ed. *Pediatr Anesth* 2016;**26**:232-238.
227. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011;**28**:3-6.
228. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs* Springer International Publishing; 2015;**75**:1119-1130.
229. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: A review of clinical applications. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* *Curr Opin Anaesthesiol*; 2008. p. 457-461.
230. Greene SA. Pros and cons of using  $\alpha$ -2 agonists in small animal anesthesia practice. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999;**14**:10-14.
231. Jarrott B, Conway EL, Maccarrone C, Lewis SJ. CLONIDINE: UNDERSTANDING ITS DISPOSITION, SITES AND MECHANISM OF ACTION. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987;**14**:471-479.
232. Jellinge ME, Petersen RH. [Clonidine can reduce opioid medication during post-

- operative pain]. *Ugeskr Laeger* 2015;**177**:V05150415.
233. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000;CD000058.
234. Farasatinasab M, Koucheh M, Sistanizad M, Goharani R, Miri M, Solouki M, Ghaeli P, Mokhtari M. A Randomized Placebo-controlled Trial of Clonidine Impact on Sedation of Mechanically Ventilated ICU Patients. *Iran J Pharm Res IJPR* 2015;**14**:167-175.
235. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Dexdor. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11718002/FT\\_11718002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11718002/FT_11718002.html) (31 de marzo de 2020)
236. Mato M, Pérez A, Otero J, Torres LM. [Dexmedetomidine, a promising drug]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;**49**:407-420.
237. European Medicines Agency. *Definitions* Qeios; 2020.
238. Kurnik D, Muszkat M, Sofowora GG, Friedman EA, Dupont WD, Scheinin M, Wood AJJ, Stein CM. Ethnic and Genetic Determinants of Cardiovascular Response to the Selective  $\alpha 2$  -Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine. *Hypertension* 2008;**51**:406-411.
239. Holliday SF, Kane-Gill SL, Empey PE, Buckley MS, Smithburger PL. Interpatient Variability in Dexmedetomidine Response: A Survey of the Literature. *Sci World J* 2014;**2014**:1-12.
240. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;**56**:691-693.
241. Li BL, Zhang N, Huang JX, Qiu QQ, Tian H, Ni J, Song XR, Yuen VM, Irwin MG. A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops. *Anaesthesia* 2016;**71**:522-528.



242. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2000;**14**:261-269.
243. Wolf AM De, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Volunteers with Severe Renal Impairment. *Anesth Analg* 2001;**93**:1205-1209.
244. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care †. *Br J Anaesth* 2002;**88**:669-675.
245. Iirola T, Aantaa R, Laitio R, Kentala E, Lahtinen M, Wighton A, Garratt C, Ahtola-Sätälä T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit Care* 2011;**15**:R257.
246. Zhang T, Deng Y, He P, He Z, Wang X. Effects of mild hypoalbuminemia on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in patients after major abdominal or thoracic surgery. *J Clin Anesth* 2015;**27**:632-637.
247. Dutta S, Lal R, Karol MD, Cohen T, Ebert T. Influence of Cardiac Output on Dexmedetomidine Pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 2000;**89**:519-527.
248. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* Springer International Publishing; 2017;**56**:893-913.
249. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;**98**:428-436.
250. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for Neurological Surgery. *Oper Neurosurg* 2005;**57**:1-10.
251. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, Amnestic, and

- Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions. *Anesth Analg* 2000;**90**:699-705.
252. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* Lippincott Williams and Wilkins; 2000;**93**:382-394.
253. Poree LR, Guo TZ, Kingery WS, Maze M. The Analgesic Potency of Dexmedetomidine Is Enhanced After Nerve Injury. *Anesth Analg* 1998;**87**:941-948.
254. Jaakola M-L, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine — a novel  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist — in healthy volunteers. *Pain* 1991;**46**:281-285.
255. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs* 2015;**75**:1119-1130.
256. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019;**74**:793-800.
257. Kallio A, Scheinin M, Koulou M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamäki O, Scheinin H. Effects of dexmedetomidine, a selective  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* 1989;**46**:33-42.
258. Taittonen MT, Kirvelä OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth* 1997;**78**:400-406.
259. Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, Macleod DB, Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;**101**:1066-1076.

260. Asai T, Mapleson WW, Power I. Differential effects of clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth* 1997;**78**:301-307.
261. Zeng X-Z, Lu Z-F, Lv X-Q, Guo Y-P, Cui X-G. Epidural Co-Administration of Dexmedetomidine and Levobupivacaine Improves the Gastrointestinal Motility Function after Colonic Resection in Comparison to Co-Administration of Morphine and Levobupivacaine. Lau WYJ, ed. *PLoS One* 2016;**11**:e0146215.
262. Chen C, Huang P, Lai L, Luo C, Ge M, Hei Z, Zhu Q, Zhou S. Dexmedetomidine improves gastrointestinal motility after laparoscopic resection of colorectal cancer: A randomized clinical trial. *Med (United States)* 2016;**95**:e4295.
263. Schaak S. Alpha2 adrenoceptors regulate proliferation of human intestinal epithelial cells. *Gut* 2000;**47**:242-250.
264. Peng K, Liu H-Y, Wu S-R, Cheng H, Ji F-H. Effects of Combining Dexmedetomidine and Opioids for Postoperative Intravenous Patient-controlled Analgesia. *Clin J Pain* 2015;**31**:1097-1104.
265. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology* 1992;**77**:1125-1133.
266. Conway A. A Review of the Effects of Sedation on Thermoregulation: Insights for the Cardiac Catheterization Laboratory. *J PeriAnesthesia Nurs* 2016;**31**:226-236.
267. Iirola T, Vilo S, Aantaa R, Wendelin-Saarenhovi M, Neuvonen PJ, Scheinin M, Olkkola KT. Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2011;**106**:522-527.
268. Ahmed SA, Elmawy MG, Magdy AA. Effect of the use of dexmedetomidine as an adjuvant in peribulbar anesthesia in patients presented for vitreoretinal surgeries. *Egypt J Anaesth* 2018;**34**:27-32.

269. Weinger MB, Segal IS, Maze M. Dexmedetomidine, Acting Through Central Alpha-2 Adrenoceptors, Prevents Opiate-Induced Muscle Rigidity in the Rat. *Anesthesiology* 1989;**71**:242-249.
270. Kirschen GW, Kim E, Adsumelli RSN. Dexmedetomidine-Induced Massive Diuresis in a Patient Undergoing Spinal Fusion Surgery: A Case Report and Synthesis of the Literature. *A&A Pract* 2019;**12**:112-114.
271. Riquelme JA, Westermeier F, Hall AR, Vicencio JM, Pedrozo Z, Ibacache M, Fuenzalida B, Sobrevia L, Davidson SM, Yellon DM, Sánchez G, Lavandero S. Dexmedetomidine protects the heart against ischemia-reperfusion injury by an endothelial eNOS/NO dependent mechanism. *Pharmacol Res* 2016;**103**:318-327.
272. Yoshikawa Y, Hirata N, Kawaguchi R, Tokinaga Y, Yamakage M. Dexmedetomidine maintains its direct cardioprotective effect against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium. *Anesth Analg* 2018;**126**:443-452.
273. Elgebaly A, Fathy S, Sallam A, Elbarbary Y. Cardioprotective effects of propofol-dexmedetomidine in open-heart surgery: A prospective double-blind study. *Ann Card Anaesth* 2020;**23**:134.
274. Chi X, Liao M, Chen X, Zhao Y, Yang L, Luo A, Yang H. Dexmedetomidine Attenuates Myocardial Injury in Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* W.B. Saunders; 2016;**30**:44-50.
275. Biccard BM, Goga S, Beurs J De. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2008;**63**:4-14.
276. Gong Z, Ma L, Zhong Y-L, Li J, Lv J, Xie Y-B. Myocardial protective effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. *Exp Ther Med* 2017;**13**:2355-2361.

277. Lin Y, He B, Chen J, Wang Z. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Crit Care Crit Care*; 2012;**16**:R169.
278. Zhang F, Ding T, Yu L, Zhong Y, Dai H, Yan M. Dexmedetomidine protects against oxygen-glucose deprivation-induced injury through the I2 imidazoline receptor-PI3K/AKT pathway in rat C6 glioma cells. *J Pharm Pharmacol* 2012;**64**:120-127.
279. Chen J, Jiang Z, Zhou X, Sun X, Cao J, Liu Y, Wang X. Dexmedetomidine Preconditioning Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation-Induced Necroptosis by Inhibiting HMGB1-Mediated Inflammation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019;**33**:45-54.
280. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Arshad M, Sanders RD, Franks NP, Maze M. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the  $\alpha$ 2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol Elsevier*; 2004;**502**:87-97.
281. Wu G-J, Chen J-T, Tsai H-C, Chen T-L, Liu S-H, Chen R-M. Protection of Dexmedetomidine Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apoptotic Insults to Neuronal Cells Occurs Via an Intrinsic Mitochondria-Dependent Pathway. *J Cell Biochem* 2017;**118**:2635-2644.
282. Wang Y, Han R, Zuo Z. Dexmedetomidine post-treatment induces neuroprotection via activation of extracellular signal-regulated kinase in rats with subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth* 2016;**116**:384-392.
283. Pan W, Lin L, Zhang N, Yuan F, Hua X, Wang Y, Mo L. Neuroprotective Effects of Dexmedetomidine Against Hypoxia-Induced Nervous System Injury are Related to Inhibition of NF- $\kappa$ B/COX-2 Pathways. *Cell Mol Neurobiol* 2016;**36**:1179-1188.
284. Yang W, Kong L-S, Zhu X-X, Wang R-X, Liu Y, Chen L-R. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients

- after general anaesthesia. *Medicine (Baltimore)* 2019;**98**:e15383.
285. Soliman R, Hussien M. Comparison of the renoprotective effect of dexmedetomidine and dopamine in high-risk renal patients undergoing cardiac surgery: A double-blind randomized study. *Ann Card Anaesth* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2017;**20**:408-415.
286. Cao G, Zhang E. [Protective effects of dexmedetomidine against pulmonary ischemia-reperfusion injury during cardiopulmonary bypass in rats]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2019;**39**:980-986.
287. Wu CY, Lu YF, Wang ML, Chen JS, Hsu YC, Yang FS, Cheng YJ. Effects of dexmedetomidine infusion on inflammatory responses and injury of lung tidal volume changes during one-lung ventilation in thoracoscopic surgery: A randomized controlled trial. *Mediators Inflamm* 2018;**2018**.
288. Zhang Y, Liu M, Yang Y, Cao J, Mi W. Dexmedetomidine exerts a protective effect on ischemia-reperfusion injury after hepatectomy: A prospective, randomized, controlled study. *J Clin Anesth* 2020;**61**:109631.
289. Kılıç K, Hancı V, Selek Ş, Sözmen M, Kiliç N, Çitil M, Yurtlu DA, Yurtlu BS. The effects of dexmedetomidine on mesenteric arterial occlusion-associated gut ischemia and reperfusion-induced gut and kidney injury in rabbits. *J Surg Res* 2012;**178**:223-232.
290. US Food and Drug Administration. Precedex label. Dexmedetomidine HCl PRECEDEX TM DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE Injection. 1999.
291. Stiehl SR, Squires JE, Bucuvalas JC, Hemmelgarn TS. Tacrolimus interaction with dexmedetomidine-a case report. *Pediatr Transplant* 2016;**20**:155-157.
292. Bühner M, Mappes A, Lauber R, Stanski DR, Maitre PO. Dexmedetomidine Decreases Thiopental Dose Requirement and Alters Distribution Pharmacokinetics.

- Anesthesiology* 1994;**80**:1216-1227.
293. Xiong M, Zheng Z-X, Hu Z-R, He J, Madubuko U, Grech D, Zhang X-A, Xu B. Propofol-sparing effect of different concentrations of dexmedetomidine. *Anaesthesist* 2019;**68**:15-21.
294. Salonen M, Reid K, Maze M. Synergistic Interaction Between  $\alpha$ 2-Adrenergic Agonists and Benzodiazepines in Rats. *Anesthesiology* 1992;**76**:1004-1011.
295. Aantaa R, Jaakola M-L, Kallio A, Kanto J. Reduction of the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane by Dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;**86**:1055-1060.
296. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993;**5**:194-203.
297. Zatroch KK, Sakai DM, Parry S, Campoy L, Martin-Flores M. Evaluation of atipamezole as a treatment for dexmedetomidine-induced cardiovascular depression in anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2019;**80**:455-460.
298. Zhang X, Wang D, Shi M, Luo Y. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine as an Adjuvant in Epidural Analgesia and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2017;**37**:343-354.
299. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;**54**:1136-1142.
300. Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF, Jonghe B De, Perbet S, Cayot S, Chanques G, Ferreira B. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;**35**:7-15.

301. Wang G, Niu J, Li Z, Lv H, Cai H. The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. Patman S, ed. *PLoS One* Public Library of Science; 2018;**13**:e0202620.
302. Vicent L, Devesa C, Sousa-Casasnovas I, Juárez M, Iglesias M, Bruña V, Valero-Masa MJ, Gonzalez-Saldivar H, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Use of dexmedetomidine in a cardiac intensive care unit. *J Clin Anesth* 2018;**44**:102-103.
303. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ. Comparing dexmedetomidine prescribing patterns and safety in the naturalistic setting versus published data. *Ann Pharmacother* SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2004;**38**:1130-1135.
304. Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF, Jonghe B De, Perbet S, Cayot S, Chanques G, Perreira B. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med* Elsevier Masson SAS; 2016;**35**:7-15.
305. Wang G, Niu J, Li Z, Lv H, Cai H. The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;**13**.
306. Takata K, Adachi YU, Suzuki K, Obata Y, Sato S, Nishiwaki K. Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during atrial pacing: A case report and review of the literature. *J Anesth J Anesth*; 2014;**28**:116-120.
307. Jakob SM. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation. *JAMA* American Medical Association; 2012;**307**:1151.
308. Ozaki M, Takeda J, Tanaka K, Shiokawa Y, Nishi S, Matsuda K, Doi M, Kakihana Y, Fujino Y, Takinami M, Kawai M. Safety and efficacy of dexmedetomidine for long-term sedation in critically ill patients. *J Anesth Springer*; 2014;**28**:38-50.
309. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Wagener G, Li G, Sladen RN, Rubenfeld GD.



- Dexmedetomidine in the care of critically ill patients from 2001 to 2007: An observational cohort study. *Anesthesiology* Lippincott Williams and Wilkins; 2010;**113**:386-394.
310. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Kadiman S Bin, McArthur CJ, Murray L, Reade MC, Seppelt IM, Takala J, Wise MP, Webb SA. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* Massachussetts Medical Society; 2019;**380**:2506-2517.
  311. Priye S, Jagannath S, Singh D, Shivaprakash S, Reddy D. Dexmedetomidine as an adjunct in postoperative analgesia following cardiac surgery: A randomized, double-blind study. *Saudi J Anaesth* 2015;**9**:353.
  312. Chi X, Liao M, Chen X, Zhao Y, Yang L, Luo A, Yang H. Dexmedetomidine Attenuates Myocardial Injury in Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;**30**:44-50.
  313. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU Sedation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Dexmedetomidine-Based Versus Propofol-Based Sedation Regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* W.B. Saunders; 2003;**17**:576-584.
  314. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: New insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011;**28**:3-6.
  315. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: A review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;**21**:457-461.
  316. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: Current Role in Anesthesia and Intensive Care. *Brazilian J Anesthesiol Rev Bras Anesthesiol*; 2012;**62**:118-133.
  317. Weatherall M, Aantaa R, Conti G, Garratt C, Pohjanjousi P, Lewis MA, Moore N, Perez-Gutthann S. A multinational, drug utilization study to investigate the use of dexmedetomidine (Dexdor®) in clinical practice in the EU. *Br J Clin Pharmacol*

- 2017;**83**:2066-2076.
318. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane database Syst Rev* 2015;**1**:CD010269.
  319. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: Evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Heal Pharm American Society of Health-Systems Pharmacy*; 2007;**64**:37-44.
  320. Kuyrukluıldız U, Binici O, Onk D, Ayhan Celik S, Torun MT, Unver E, Ozcicek A, Alagol A. Comparison of dexmedetomidine and propofol used for drug-induced sleep endoscopy in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2015;**8**:5691-5698.
  321. Gunalan S, Venkatraman R, Sivarajan G, Sunder P. Comparative Evaluation of Bolus Administration of Dexmedetomidine and Fentanyl for Stress Attenuation During Laryngoscopy and Endotracheal Intubation. *J Clin Diagn Res* 2015;**9**:UC06-9.
  322. Lobo FA, Wagemakers M, Absalom AR. Anaesthesia for awake craniotomy. *Br J Anaesth* 2016;**116**:740-744.
  323. Shen S, Zheng J, Zhang J, Wang W, Jin T, Zhu J, Zhang Q. Comparison of Dexmedetomidine and Propofol for Conscious Sedation in Awake Craniotomy. *Ann Pharmacother* 2013;**47**:1391-1399.
  324. Goettel N, Bharadwaj S, Venkatraghavan L, Mehta J, Bernstein M, Manninen PH. Dexmedetomidine vs propofol-remifentanyl conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial † †Euroanaesthesia Congress, May 31, 2015, Berlin, Germany, and Canadian Anesthesiologists' Society Annual Meeting, June 20, 2015,. *Br J Anaesth* 2016;**116**:811-821.
  325. Rozet I, Metzner J, Brown M, Treggiari MM, Slimp JC, Kinney G, Sharma D, Lee LA,

- Vavilala MS. Dexmedetomidine Does Not Affect Evoked Potentials During Spine Surgery. *Anesth Analg* 2015;**121**:492-501.
326. Okamoto T, Mori T, Takeda T, Tokunaga M, Yuki N, Arimura S, Takita A, Taoda M, Arakawa R. [Dexmedetomidine is an excellent sedative for voice monitoring surgery]. *Masui* 2012;**61**:542-545.
327. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The Efficacy of Dexmedetomidine Versus Morphine for Postoperative Analgesia After Major Inpatient Surgery. *Anesth Analg* 2004;153-158.
328. Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, Liu H. Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery. *Circulation* 2013;**127**:1576-1584.
329. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, Davies MJ, McGlade DP. A Comparison of Dexmedetomidine Versus Conventional Therapy for Sedation and Hemodynamic Control During Carotid Endarterectomy Performed Under Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 2006;**102**:668-675.
330. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of Perioperative Systemic  $\alpha_2$  Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity. *Anesthesiology* 2012;**116**:1312-1322.
331. Liu Y, Liang F, Liu X, Shao X, Jiang N, Gan X. Dexmedetomidine Reduces Perioperative Opioid Consumption and Postoperative Pain Intensity in Neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018;**30**:146-155.
332. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1991;**73**:112-118.
333. Cheung CW, Qiu Q, Ying ACL, Choi SW, Law WL, Irwin MG. The effects of intra-

- operative dexmedetomidine on postoperative pain, side-effects and recovery in colorectal surgery. *Anaesthesia* 2014;**69**:1214-1221.
334. Shi C, Jin J, Pan Q, Song S, Li K, Ma J, Li T, Li Z. Intraoperative use of dexmedetomidine promotes postoperative sleep and recovery following radical mastectomy under general anesthesia. *Oncotarget* 2017;**8**:79397-79403.
335. Long K, Ruiz J, Kee S, Kowalski A, Goravanchi F, Cerny J, French K, Hernandez M, Perrier N, Rebello E. Effect of adjunctive dexmedetomidine on postoperative intravenous opioid administration in patients undergoing thyroidectomy in an ambulatory setting. *J Clin Anesth* 2016;**35**:361-364.
336. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, Katznelson R. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2016;**124**:362-368.
337. Wijesundera DN, Naik JS, Scott Beattie W. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: *Am J Med* 2003;**114**:742-752.
338. Chrysostomou C, Sanchez-de-Toledo J, Wearden P, Jooste EH, Lichtenstein SE, Callahan PM, Suresh T, O'Malley E, Shiderly D, Haney J, Yoshida M, Orr R, Munoz R, Morell VO. Perioperative Use of Dexmedetomidine Is Associated With Decreased Incidence of Ventricular and Supraventricular Tachyarrhythmias After Congenital Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 2011;**92**:964-972.
339. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;**13**:R75.
340. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, Haren F Van, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P. Effect of dexmedetomidine added to standard

- care on ventilator-free time in patients with agitated delirium a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* American Medical Association; 2016;**315**:1460-1468.
341. Carrasco G, Baeza N, Cabré L, Portillo E, Gimeno G, Manzanedo D, Calizaya M. Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients. *Crit Care Med* 2016;**44**:1295-1306.
  342. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of Delirium with Dexmedetomidine Compared with Morphine Based Therapy after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2009;**111**:1075-1084.
  343. Zhang D-F, Su X, Meng Z-T, Li H-L, Wang D-X, Xue-Ying Li, Maze M, Ma D. Impact of Dexmedetomidine on Long-term Outcomes After Noncardiac Surgery in Elderly. *Ann Surg* 2019;**270**:356-363.
  344. Deiner S, Luo X, Lin H-M, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, Lee HB, Sano M, Jankowski C, Bergese SD, Candiotti K, Flaherty JH, Arora H, Shander A, Rock P. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery. *JAMA Surg* 2017;**152**:e171505.
  345. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, Georgopoulos D. Effects of Dexmedetomidine on Sleep Quality in Critically Ill Patients. *Anesthesiology* 2014;**121**:801-807.
  346. Goucher Miranda H, Krystal AD, Fierro MA. Nocturnal Dexmedetomidine in Nonintubated, Critically Ill Patients. *Anesthesiology* 2017;**127**:397-398.
  347. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: A systematic qualitative review. Schwentner C, ed. *PLoS One* 2015;**10**:e0137312.
  348. Wu H-H, Wang H-T, Jin J-J, Cui G-B, Zhou K-C, Chen Y, Chen G-Z, Dong Y-L,

- Wang W. Does Dexmedetomidine as a Neuraxial Adjuvant Facilitate Better Anesthesia and Analgesia? A Systematic Review and Meta-Analysis. Eldabe S, ed. *PLoS One* 2014;**9**:e93114.
349. Jabbary Moghaddam M, Barkhori A, Mirkheshti A, Hashemian M, Amir Mohajerani S. The Effect of Pre-Emptive Dexmedetomidine on the Incidence of Post-Thoracotomy Pain Syndrome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesthesiol pain Med* 2016;**6**:e36344.
350. Roberts SB, Wozencraft CP, Coyne PJ, Smith TJ. Dexmedetomidine as an Adjuvant Analgesic for Intractable Cancer Pain. *J Palliat Med* 2011;**14**:371-373.
351. Baddigam K, Russo P, Russo J, Tobias JD. Dexmedetomidine in the Treatment of Withdrawal Syndromes in Cardiothoracic Surgery Patients. *J Intensive Care Med* 2005;**20**:118-123.
352. Beg M, Fisher S, Siu D, Rajan S, Troxell L, Liu VX. Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome with and without Dexmedetomidine. *Perm J* 2016;**20**:49-53.
353. Mason KP, Lerman J. Dexmedetomidine in Children. *Anesth Analg* 2011;**113**:1129-1142.
354. Hayden JC, Breatnach C, Doherty DR, Healy M, Howlett MM, Gallagher PJ, Cousins G. Efficacy of  $\alpha$ 2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care. *Pediatr Crit Care Med* 2016;**17**:e66-e75.
355. Houston MC. Abrupt cessation of treatment in hypertension: Consideration of clinical features, mechanisms, prevention and management of the discontinuation syndrome. *Am Heart J* 1981;**102**:415-430.
356. ENOMOTO Y, KUDO T, SAITO T, HORI T, KANEKO M, MATSUI A, MIZUTANI T. Prolonged use of dexmedetomidine in an infant with respiratory failure following living donor liver transplantation. *Pediatr Anesth* 2006;**16**:1285-1288.

357. Glaess SS, Attridge RL, Christina Gutierrez G. Clonidine as a strategy for discontinuing dexmedetomidine sedation in critically ill patients: A narrative review. *Am J Heal Pharm* 2020;**77**:515-522.
358. Lee SH, Choi YS, Hong GR, Oh YJ. Echocardiographic evaluation of the effects of dexmedetomidine on cardiac function during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 2015;**70**:1052-1059.
359. Lam F, Ransom C, Gossett JM, Kelkhoff A, Seib PM, Schmitz ML, Bryant JC, Frazier EA, Gupta P. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Children With Heart Failure. *Pediatr Cardiol* 2013;**34**:835-841.
360. Khalil M, Al-Agaty A, Asaad O, Mahmoud M, Omar AS, Abdelrazik A, Mostafa M. A comparative study between propofol and dexmedetomidine as sedative agents during performing transcatheter aortic valve implantation. *J Clin Anesth* 2016;**32**:242-247.
361. Cristiano L, Coppolino F, Donatiello V, Paladini A, Sansone P, Passavanti MB, Pota V, Giaccari LG, Aurilio C, Sepolvere G, Pace MC. Use of Dexmedetomidine in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation (tf-TAVI) Procedures. *Adv Ther* 2020;**37**:2337-2343.
362. Mayr NP, Wiesner G, Starre P van der, Hapfelmeier A, Goppel G, Kasel AM, Hengstenberg C, Husser O, Schunkert H, Tassani-Prell P. Dexmedetomidine versus propofol-opioid for sedation in transcatheter aortic valve implantation patients: a retrospective analysis of periprocedural gas exchange and hemodynamic support. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 2018;**65**:647-657.
363. Snapir A, Posti J, Kentala E, Koskenvuo J, Sundell J, Tuunanen H, Hakala K, Scheinin H, Knuuti J, Scheinin M. Effects of Low and High Plasma Concentrations of Dexmedetomidine on Myocardial Perfusion and Cardiac Function in Healthy Male Subjects. *Anesthesiology* 2006;**105**:902-910.

364. Xu L, Hu Z, Shen J, McQuillan PM. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014;**41**:879-883.
365. Gerlach A, Blais D, Jones Gm, Burcham P, Stawicki S, Cook C, Murphy C. Predictors of dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2016;**6**:109.
366. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Wagener G, Li G, Sladen RN, Rubenfeld GD. Dexmedetomidine in the care of critically ill patients from 2001 to 2007: An observational cohort study. *Anesthesiology* 2010;**113**:386-394.
367. Soliman R, Hussien M. Comparison of the renoprotective effect of dexmedetomidine and dopamine in high-risk renal patients undergoing cardiac surgery: A double-blind randomized study. *Ann Card Anaesth* 2017;**20**:408-415.
368. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Arshad M, Sanders RD, Franks NP, Maze M. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the  $\alpha$  2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol* 2004;**502**:87-97.
369. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**197**:1147-1156.
370. Buena práctica clínica - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/> (4 de junio de 2020)
371. Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, Maria E De, Fitzsimons D, Halvorsen S, Hassager C, Iakobishvili Z, Magdy A, Marandi T, Mimoso J, Parkhomenko A, Price S, Rokyta R, Roubille F, Serpytis P, Shimony A, Stepinska J, Tint D, Trendafilova E, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zima E, Zukermann R, Lettino M. Editor's



- Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 2018. p. 80-95.
372. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)* Lancet; 1975;**1**:480-484.
  373. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, Malkoski SP. A Randomized, Double-Blind Pilot Study of Dexmedetomidine Versus Midazolam for Intensive Care Unit Sedation. *J Intensive Care Med* 2015;**30**:167-175.
  374. Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc American Medical Association*; 2017;**317**:1321-1328.
  375. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, Riker RR. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;**38**:497-503.
  376. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;**140**:e596-e646.
  377. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care*

- Med American Thoracic Society*; 2018;**197**:1147-1156.
378. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, Javier Félix F, Zorrilla B, Rigo F, Lapetra J, Gavrila D, Segura A, Sanz H, Fernández-Bergés D, Fitó M, Marrugat J. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo xxi: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Española Cardiol* 2011;**64**:295-304.
  379. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, Carlo M De, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, Widimsky P, Kolh P, Agewall S, Bueno H, Coca A, Borst GJ De, Delgado V, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;**39**:763-816.
  380. Girotra S, Chan PS, Bradley SM. Post-resuscitation care following out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *Heart* 2015;**101**:1943-1949.
  381. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;**29**:1033-1056.
  382. Pinsky MR. Breathing as exercise: The cardiovascular response to weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2000;**26**:1164-1166.
  383. Elmer J, Lee S, Rittenberger JC, Dargin J, Winger D, Emlet L. Reintubation in critically ill patients: Procedural complications and implications for care. *Crit Care BioMed Central Ltd.*; 2015;**19**:12.

## Anexo 1: Escalas para la valoración de la agitación

### Escala RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)

Puntaje	Clasificación	Descripción
<b>+4</b>	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo
<b>+3</b>	Muy agitado	Agresivo, se intenta retirar tubos o catéteres
<b>+2</b>	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el respirador
<b>+1</b>	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos
<b>0</b>	Despierto y tranquilo	
<b>-1</b>	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto más de 10 segundos
<b>-2</b>	Sedación leve	Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos
<b>-3</b>	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular a la voz, sin contacto visual
<b>-4</b>	Sedación profunda	Sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al estímulo físico
<b>-5</b>	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o al estímulo físico

### Escala SAS (Sedation Agitation Scale)

<b>1. No despierta</b>	Pudo moverse o gesticular levemente con estímulos dolorosos, no se comunica ni obedece órdenes.
<b>2. Muy sedado</b>	Despierta con estímulo físico, no se comunica ni obedece órdenes. Puede moverse espontáneamente.
<b>3. Sedado</b>	Difícil de despertar, se despierta con estímulos verbales o movimiento suaves, pero se vuelve a dormir enseguida. Obedece órdenes sencillas.
<b>4. Calmado</b>	Calmado y despierta fácilmente, obedece órdenes.
<b>5. Agitado</b>	Ansioso o con agitación moderada, intenta sentarse, necesita contención física.
<b>6. Muy agitado</b>	No se calma al hablarle, muerde el tubo endotraqueal, necesita contención física.
<b>7. Agitación peligrosa.</b>	Intenta retirada de tubo endotraqueal y catéteres. Intenta salirse de la cama, arremete contra el personal.

## Anexo 2: Escalas para la valoración del delirium (1)

### Escala CAM-ICU (Confusion assesment method for the intensive care Units)

CRITERIOS	Positivo	Negativo
<b>Criterio 1. Comienzo agudo:</b> Es positivo si la respuesta es sí para 1A o 1B  <b>1A.</b> ¿Existe evidencia de un cambio agudo en el estado mental en relación con el estado basal? <b>1B.</b> ¿Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 horas? ¿tiende a aparecer y desaparecer o aumenta y disminuye en intensidad evidenciado por la fluctuación en una escala de sedación (SAS o RASS), escala de Glasgow o en la evaluación previa de delirio?		
<b>Criterio 2. Inatención:</b> Es positivo si la puntuación para 2A o 2B es menor de 8 (de n máximo de 10)  <b>2A.</b> Comience con el componente auditivo del ASE (Attention Screening Examination “Examen para la Evaluación de la Atención”). Si es capaz de hacer esta prueba y la puntuación es clara, anote esta puntuación y pase al punto 3. <b>2B.</b> Si no es capaz de realizar la prueba auditiva o la puntuación no es clara, proceda a aplicar la prueba visual. Si se aplican las 2 pruebas, use el resultado del ASE visual para la puntuación.		
<b>Criterio 3. Pensamiento desorganizado:</b> Es positivo si la puntuación combinada (3A + 3B) es menor de 4 (máx de 5)  <b>3A.</b> Preguntas de sí o no (usar grupo A o grupo B, alternar los grupos en días consecutivos si lo considera necesario): <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <b>Grupo A</b>            ¿Puede flotar una piedra en el agua?            ¿Existen peces en el mar?            ¿Pesa 1 Kg más que 2 Kg?            ¿Se usa un martillo para clavar clavos?         </div> <div style="width: 45%;"> <b>Grupo B</b>            ¿Puede flotar una hoja en el agua?            ¿Existen jirafas en el mar?            ¿Pesan 2 Kg más que 1 Kg?            ¿Se usa martillo para cortar madera?         </div> </div> <i>Puntuación: el paciente obtiene un punto por cada respuesta correcta</i>  <b>3B. Órdenes</b> Diga al paciente: “muéstreme cuántos dedos hay aquí”. Enseñe 2 dedos al colocarse delante. Posteriormente dígame: “haga lo mismo con la otra mano”. Si el paciente es incapaz de mover ambos brazos, dígame: “agregue un dedo más”.  <i>Puntuación: el paciente obtiene un punto si es capaz de obedecer a ambas órdenes.</i>		
<b>Criterio 4. Nivel de conciencia alterado:</b> Es positivo si la SAS es diferente de 4 o la RASS es diferente de 0.		
<b>Método para la evaluación de la confusión en la Unidad de Cuidados Intensivos total</b> La presencia de los criterios 1 y 2 y la presencia de cualquiera de los criterios 3 o 4 confirman la presencia de delirio		

ASE: Attention Screening Examination. GCS: Glasgow coma score. RASS: Richmond agitation sedation scale. SAS: Sedation Agitation Scale.

## Anexo 2: Escalas para la valoración del delirium (2)

Escala ICDSC (“Intensive Care Delirium Screening Checklist”)

DOMINIOS		NO	SI								
1. Nivel de Conciencia Sedación profunda/coma: NO EVALUABLE Agitación: 1 punto Vigilia normal: 0 puntos Sedación ligera: 1 punto (sin sedantes recientes)/ 0 puntos (con sedantes recientes)		0	1								
2. Inatención Dificultad para seguir instrucciones o conversación		0	1								
3. Desorientación El paciente no recuerda nombre, fecha, lugar, etc.		0	1								
4. Alucinaciones, delirio o psicosis Quiere recuperar objetos no presentes, o tiene miedo a las personas que le rodean		0	1								
5. Agitación o retardo psicomotor Hiperactividad: requiere sedantes o contención Hipoactividad: enlentecimiento psicomotor		0	1								
6. Palabras o modo inapropiado Emociones, lenguaje, interacciones sexuales inapropiados		0	1								
7. Alteración del ciclo sueño-vigilia Menos de 4 horas de sueño, duerme todo el día o despierta con frecuencia		0	1								
8. Fluctuación de los síntomas anteriores en un periodo de 24 horas		0	1								
<table><tr><th>PUNTUACIÓN</th><th>CLASIFICACIÓN</th></tr><tr><td>0 puntos</td><td>Normal</td></tr><tr><td>1-3 puntos</td><td>Delirium subclínico</td></tr><tr><td>4-8 puntos</td><td>Delirium</td></tr></table>				PUNTUACIÓN	CLASIFICACIÓN	0 puntos	Normal	1-3 puntos	Delirium subclínico	4-8 puntos	Delirium
PUNTUACIÓN	CLASIFICACIÓN										
0 puntos	Normal										
1-3 puntos	Delirium subclínico										
4-8 puntos	Delirium										

## Anexo 3: Criterios de inclusión y exclusión

### **Criterios de inclusión:**

- Ingreso en una unidad de cuidados cardiológicos agudos durante el periodo de inclusión.
- Indicación de uso de dexmedetomidina durante el ingreso en la unidad de cuidados cardiológicos agudos.

### **Criterios de exclusión:**

- Edad menor a 18 años.
- Alergia o intolerancia conocida a la dexmedetomidina.
- Imposibilidad para la recogida de datos y variables de interés.
- Pronóstico vital infausto, con muerte inminente o inevitable al ingreso, decidiéndose por parte del equipo médico la limitación del esfuerzo terapéutico.

## Anexo 4: Formulario para la recogida de datos

### Registro En Cuidados Intensivos Cardiológicos de La Administración de Dexmedetomidina:

Fecha de nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Fecha de ingreso: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Sexo 1. Varón / 2. Mujer

#### Factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertensión arterial 1. Sí / 0. No
- Diabetes mellitus: 0. No / 1. Sí, sin afectación de órgano diana / 2. Con afectación de órgano diana
- Dislipemia 1. Sí / 0. No
- Tabaquismo 0. No / 1. Activo / 2. Exfumador

#### Antecedentes cardiológicos:

- Cardiopatía isquémica 1. Sí / 0. No
- En caso de cardiopatía isquémica:
  - o Infarto agudo de miocardio previo 1
  - o Angina inestable 2
  - o Angina estable crónica 3
- Revascularización completa 1. Sí / 0. No
- Enfermedad valvular: 1. Sí / 0. No
- En caso de enfermedad valvular:
  - o Estenosis aórtica 1
  - o Insuficiencia aórtica 2
  - o Estenosis mitral 3
  - o Insuficiencia mitral 4
  - o Portador de prótesis valvular mecánica/biológica 5
- Insuficiencia cardiaca con hospitalizaciones anteriores 1. Sí / 0. No
- Ritmo:
  - o R. Sinusal 1
  - o Fibrilación auricular 2
  - o Flutter auricular / taquicardia auricular 3
  - o Otros 4
- Dispositivos de estimulación:

- No 0
- Marcapasos 1
- Desfibrilador automático implantable (DAI) 2
- Terapia de resincronización cardíaca (TRC) 3
- DAI-TRC 4
- Otros antecedentes cardiológicos (especificar): \_\_\_\_\_

Comorbilidad extracardiológica:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 1. Sí / 0. No
- Enfermedad renal crónica (filtrado glomerular <60 mL/min) 1. Sí / 0. No
- Enfermedad hepática 1. Sí / 0. No
- Enfermedad arterial periférica 1. Sí / 0. No
- Ictus con secuelas neurológicas 1. Sí / 0. No
- Deterioro cognitivo
  - No 0
  - Leve 1
  - Moderado / severo 2

Variables clínicas al ingreso:

- Diagnóstico principal de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos:
  - Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST 1
  - Sd. Coronario agudo sin elevación del segmento ST 2
  - Insuficiencia cardíaca sin shock cardiogénico 3
  - Shock cardiogénico 4
  - Arritmias ventriculares 5
  - Arritmias supraventriculares 6
  - Parada cardiorrespiratoria 7
  - Bradiarritmias (bloqueo A-V, disfunción sinusal) 8
  - Miocarditis aguda / miocardiopatía de estrés (Tako-Tsubo) 9
  - Tromboembolismo pulmonar agudo 10
  - Shock séptico / infección grave 11
  - Implante de válvula aórtica percutánea 12
  - Otros: 13 (Especificar) \_\_\_\_\_
- En caso de infarto de miocardio, especifique Killip (I-IV): \_\_\_\_\_



- Fracción de eyección ventricular izquierda (% exacto)
- Disfunción ventricular derecha: 1. Sí / 0. No

#### Datos del tratamiento con dexmedetomidina

- Motivo de la prescripción / indicación
  - Sedación para procedimiento 1
  - Ventilación mecánica no invasiva 2
  - Progresión respiratoria y extubación 3
  - Delirium / agitación en paciente no intubado 4
  - Sedación en paciente sometido a ventilación mecánica 5
- Dosis de inicio (mcg/kg/h) \_\_\_\_\_
- ¿Se administró dosis de carga? 1. Sí / 0. No
- Presenta delirium / agitación antes del inicio de dexmedetomidina 1. Sí / 0. No
- Dosis media empleada durante el tratamiento (mcg/kg/h) \_\_\_\_\_
- Duración del tratamiento (horas) \_\_\_\_\_
- ¿Ha precisado el paciente infusión de dexmedetomidina por otra indicación adicional y diferente de la inicial durante el ingreso en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos? 1. Sí / 0. No
- Señalar indicación:
  - Sedación para procedimiento 1
  - Ventilación mecánica no invasiva 2
  - Progresión respiratoria y extubación 3
  - Delirium / agitación en paciente no intubado 4
  - Sedación en paciente sometido a ventilación mecánica 5
- Efectos adversos 1. Sí / 0. No
- En caso de presentar efectos adversos (atribuibles a dexmedetomidina):
  - Bradicardia (<40 lpm) / bloqueo A-V 1
  - Hipotensión (tensión arterial sistólica <80 mmHg) 2
  - Hipertensión (tensión arterial sistólica >160 mmHg) 3
  - Prolongación de intervalo QT 4
  - Reacción de hipersensibilidad 5
  - Otros 6
- Especificar en caso de “Otros” \_\_\_\_\_
- Suspensión de dexmedetomidina motivada por efectos adversos 1. Sí / 0. No
- Reducción de dosis motivada por efectos adversos 1. Sí / 0. No

- Medicación coadyuvante (sedantes / analgésicos /hipnóticos) 1. Sí / 0. No
- En caso de administración coadyuvante de otros fármacos, definir grupo terapéutico:
  - Antipsicóticos típicos (haloperidol) 1
  - Antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina...) 2
  - Propofol 3
  - Benzodiacepinas 4
  - Morfina y derivados 5
- Desarrollo de delirium tras inicio de dexmedetomidina 1. Sí / 0. No
- Nº de días con delirium en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos: \_\_\_\_
- Precisa sujeción mecánica para control de agitación: 1. Sí / 0. No

#### Evolución durante el ingreso

- Éxito durante el ingreso 1. Sí / 0. No
- Fecha de éxito: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Mortalidad por causa cardiovascular: 1. Sí / 0. No
- Mortalidad por otra causa:
  - Infección 1
  - Enfermedad renal 2
  - Enfermedad cerebrovascular 3
  - Muerte encefálica 4
  - Otros 5
- Necesidad de inotrópicos durante la hospitalización: 1. Sí / 0. No
- Necesidad de soporte circulatorio 1. Sí / 0. No
- En caso de recibir soporte circulatorio:
  - Balón de contrapulsación intraaórtico 1
  - Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO V-A) 2
  - Impella 3
  - Levitronix 4
  - Otros 5 (especificar)\_\_\_\_\_
- Fecha de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Fecha de alta hospitalaria \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Destino al alta hospitalaria:
  - Domicilio / residencia habitual 1
  - Centro de media estancia / rehabilitación 2

- Traslado a otro centro hospitalario 3

*En pacientes que reciben dexmedetomidina durante la ventilación mecánica:*

- Fecha de intubación: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Fecha de extubación: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Número de días con soporte ventilatorio mecánico: \_\_\_\_\_
- ¿Necesidad de traqueostomía? 1. Sí / 0. No
- ¿Requiere reintubación? 0. No / 1. Sí, precoz (<24 horas) / 2. Sí, tardía (>24 horas)

*En pacientes con parada cardiorrespiratoria*

- Estado neurológico al alta hospitalaria: 1. CPC 1–2 / 2. CPC 3 – 5
- ¿Se realizó hipotermia terapéutica? 1. Sí / 0. No

*Procedimientos realizados durante la infusión de dexmedetomidina:*

- Coronariografía 1
- Canalización de vía venosa central 2
- Pericardiocentesis 3
- Intubación orotraqueal 4
- Hemofiltración veno-venosa continua 5
- Trombectomía percutánea 6
- Implante de balón de contrapulsación intraaórtico 7
- Implante de prótesis aórtica transfemoral (TAVI) 8
- Implante de marcapasos 9
- Toracocentesis 10
- Fibrobroncoscopia 11
- Endoscopia digestiva 12

## Anexo 5: Variables recogidas de interés

### **Características demográficas y comorbilidades**

- Variables demográficas: Edad, sexo y fecha de nacimiento.
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hábito tabáquico.
- Antecedentes médicos:
  - Antecedentes cardiológicos:
    - Diagnóstico cardiopatía isquémica y tipo. Revascularización completa o no.
    - Diagnóstico de cardiopatía valvular y tipo.
    - Ritmo cardíaco. Portador de dispositivo de estimulación.
    - Otras cardiopatías.
  - Comorbilidad no cardiológica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica (FG <60 ml/min), arteriopatía periférica, enfermedad hepática, enfermedad cerebrovascular con secuelas, estado cognitivo (diagnóstico de demencia y grado).

### **Diagnóstico principal al ingreso**

- Descompensación de insuficiencia cardíaca (FEVI deprimida o preservada).
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
- Infarto agudo sin elevación del segmento ST.
- Shock cardiogénico.
- Parada cardíaca recuperada.
- Arritmias supraventriculares.
- Arritmias ventriculares.

- Bradiarritmias y trastornos del sistema de conducción.
- Miocardiopatía de estrés/miocarditis.
- Sepsis o infección grave.
- Tromboembolismo pulmonar agudo.
- Implante de prótesis percutánea aórtica.
- Otros.

### **Variables clínicas**

- Función ventricular izquierda al ingreso (% fracción de eyección).
- Presencia de Disfunción ventricular derecha.
- Necesidad de soporte inotrópico.
- Necesidad de soporte circulatorio mecánico y tipo.
- Número de días de ingreso en UCIC e ingreso total en centro hospitalario.
- Necesidad de intubación orotraqueal. Número de días bajo soporte con ventilación mecánica.
- Necesidad de reintubación (precoz <24 o tardía >24h). Necesidad de traqueostomía.
- Destino hospitalario al alta.
- Situación neurológica al alta en caso de PCR recuperada (escala CPC).
- Éxito durante el ingreso y motivo de fallecimiento.

### **Variables asociadas a dexmedetomidina**

- Indicación principal y secundaria de prescripción del fármaco.
- Dosis inicial y dosis media durante el ingreso (mcg/kg/h). Duración del tratamiento con dexmedetomidina (horas).
- Uso de dosis de carga.
- Aparición de adversos del fármaco. Tipo de efecto adverso.
- Necesidad de reducción de dosis o suspensión de dexmedetomidina.
- Uso de fármacos analgésicos-sedantes asociados. Tipo de fármaco.
- Diagnóstico de delirium previo al uso de dexmedetomidina. Diagnóstico tras el inicio de dexmedetomidina. Duración del delirium (días).

## Anexo 6: Centros y relación de pacientes incluidos

Centros participantes	Pacientes incluidos
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	131
Hospital Virgen Macarena	51
Hospital de Bellvitge	32
Hospital La Paz de Madrid	30
Hospital de Basurto	28
Hospital Clínico de Valladolid	26
Hospital Vall d'Hebron	24
Hospital General Albacete	16
Hospital Virgen de la Salud Toledo	10
Hospital Josep Trueta de Girona	9
Hospital Santiago de Compostela	9
Hospital de Cruces	9
Hospital Fundación Jiménez Díaz	8
Hospital Clinic Barcelona	7
Hospital Joan XXIII de Tarragona	7
Hospital Clínico San Carlos	6
Hospital San Cecilio de Granada	4
Hospital Puerta de Hierro	3
<b>Total centros: 18</b>	<b>Total pacientes: 410</b>

## Anexo 7. Dexmedetomidina en UCIs: Características basales y evolución clínica

Estudio	Objetivo	Edad (años)*	Varón	Participantes	Efectos adversos	Comorbilidades registradas	Reintubación /Traqueostomía	Duración VMI	Días estancia UCI*	Días estancia hospital*
<b>Dasta et al<sup>303</sup> 2004</b>	Registro DXD en vida real en UCI			N=136	30%	No registrado	No registrado	No registrado	No registrado	No registrado
<b>Rikker et al<sup>78</sup> 2009</b>	Ensayo aleatorizado DXD vs midazolam en UCI	61.5±14.8	51,2%	N=244 Post-cirugía 13,1%	40,6%	No registrado	No registrado	3.7 (3.1-4.0)	5.9 (5.7-7.0)	No registrado
<b>Wunsch et al<sup>309</sup> 2010</b>	Estudio retrospectivo cohortes DXD en UCI	53.0±17.9	63,9%	N=1971 Post-cirugía 38,6	No registrado	No registrado	No registrado	9 (1.5–8.6)	7.9 (3.8–14.2)	15 (8–26)
<b>Jakob SM et al<sup>307</sup> 2012</b>	Ensayo aleatorizado DXD vs Propofol en pacientes bajo VMI	65 (51-75)	63,7%	N=249 Post-cirugía 36,7	26%	No registrado	No registrado	4,04 (1,87-10,71)	6,8 (3,8-20,0)	25 (13-45)
<b>Jakob SM et al<sup>307</sup> 2012</b>	Ensayo aleatorizado DXD vs Midazolam en pacientes bajo VMI	65 (55-74)	61,4%	N=251 Post-cirugía 22,1%	34,8%	No registrado	No registrado	5,12(2,79-14,04)	8,79 (4,79-34,62)	35(14-45)
<b>Ozaki M et al<sup>308</sup> 2014</b>	Registro DXD: Eficacia y seguridad	67.1±11.8	73,3%	N=75 Post-cirugía 69,3%	36%	- Enf. respiratoria: 34,8% - Ant.cardiológicos: 34,8% - Enf. Vascular: 8,7%	No registrado	No registrado	No registrado	No registrado
<b>Reade et al<sup>340</sup> 2016</b>	Ensayo aleatorizado DXD o no en pacientes bajo VMI	58 (47-65)	71,8%	N=39 Post-cirugía 56,4%	5,3%		0% / 17,9%	0,9 (0,76-1,15)	5.9 (3.7-10.2)	14 (10-20)
<b>Kawazoe et al<sup>374</sup> 2017</b>	Ensayo aleatorizado DXD o no en pacientes con sepsis y VMI	68±14.9	63,3%	100 Post-cirugía 37%	7%	- Enf. respiratoria 8,8% - Ant. cardiológicos 2%	No registrado	6 (3-11)	7 (4-12)	25,5 (16-47)
<b>Skrobik et al<sup>369</sup> 2018</b>	Ensayo aleatorizado DXD vs placebo en la prevención del delirium	62.1±13.2	62%	50 Post-cirugía 28%	44%	- EPOC 22% - Insuficiencia cardiaca 2% - Hepatopatía 2% - Hipertensión arterial 54	No registrado	3 (2–9)	10 (4–20)	27 (5–45)
<b>Shehabi et al<sup>310</sup> 2019</b>	Ensayo aleatorizado DXD o no en UCI	61.2±15.5	60,6%	1954 Post-cirugía 27,4%	9,6%	- DM 9,5	14,6% / 11,8%	3.0 (1.5-7.1)	6.0 (3.1-11.2)	13,5 (7 -25,9)

\*Resultados expresados media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) en función de los datos publicados. Abreviaturas: DXD: Dexmedetomidina; UCI: Unidad de cuidados intensivos, VMI: Ventilación mecánica invasiva, RIQ: Rango intercuartílico, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM: Diabetes mellitus



## Anexo 8. Dexmedetomidina en UCIs: Posología del fármaco

Estudio	Objetivo	Dosis media*	Dosis de carga	Duración dexdor (horas)*
Dasta et al <sup>303</sup> 2004	Registro	0,1–1,4 µg/kg/h	33%	25.4(1–123.5)
	DXD en vida real en UCI			
Rikker et al <sup>78</sup> 2009	Ensayo aleatorizado	0,83±0,37 µg/kg/h	8,2%	3,5 (2,0-5,2)
	DXD vs midazolam en UCI			
Wunsch et al <sup>309</sup> 2010	Estudio retrospectivo cohortes	No registrado	No registrado	1.5±2.0
	DXD en UCI			
Jakob SM et al <sup>307</sup> 2012	Ensayo aleatorizado	0.925 (0,673 a 1,170) µg/kg/h	0%	42 (22-72)
	DXD vs Propofol en pacientes bajo VMI			
Jakob SM et al <sup>307</sup> 2012	Ensayo aleatorizado	0,450 (0,273 a 0,756) µg/kg/h	0%	42 (23-72)
	DXD vs Midazolam en pacientes bajo VMI			
Ozaki M et al <sup>308</sup> 2014	Registro	No registrado	5,4%	23,5 (19,5-35,0)
	DXD: Eficacia y seguridad			
Reade et al <sup>340</sup> 2016	Ensayo aleatorizado	0,2–0,7 µg/kg/h	0%	2 (1,4-3,9)
	DXD o no en pacientes bajo VMI			
Kawazoe et al <sup>374</sup> 2017	Ensayo aleatorizado	No registrado	No registrado	0,1~0,7µg/kg/h
	DXD o no en pacientes con sepsis y VMI			
Skrobik et al <sup>369</sup> 2018	Ensayo aleatorizado	0,360±0,22 µg/kg/h	0%	No registrado
	DXD vs placebo en la prevención del delirium			
Shehabi et al <sup>310</sup> 2019	Ensayo aleatorizado	0-1µg/kg/h	0%	2,56 (1,10-5,32)
	DXD o no en pacientes en UCI			

\*Resultados expresados media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) en función de los datos publicados. Abreviaturas: DXD: Dexmedetomidina; UCI: Unidad de cuidados intensivos, VMI: Ventilación mecánica invasiva, RIQ: Rango intercuartílico, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM: Diabetes mellitus

## Anexo 9. Dexmedetomidina en post-operados cardiacos: Características basales y clínicas (1)

Estudio	Objetivo	Edad (años)*	Varón	Participantes	Efectos adversos	Comorbilidades registradas	Reintubación /Traqueostomía	Duración VMI días	Días estancia UCI*	Días estancia hospital*
<b>Herr et al 2003</b>	Ensayo aleatorizado DXD vs propofol	61.9 ± 9.5	93%	148	39%	No registrado	No registrado	0,28 (0,22-0,41)	No registrado	No registrado
<b>Corbett et al 2005</b>	Ensayo aleatorizado DXD vs propofol	63.6 ± 10.1	65%	43	No registrado	No registrado	No registrado	0,42±0,33	0,97 (0,83-1,05)	No registrado
<b>Dasta et al 2006</b>	Estudio retrospectivo DXD tras cirugía cardiaca	61,1±11,1	78,9%	356	No registrado	No registrado	No registrado	4.82 ± 3.38	1,4	8,8
<b>Maldonado et al 2009</b>	Ensayo aleatorizado DXD vs propofol vs midazolam	55±16	65%	40	No registrado	No registrado	No registrado	0,49±0,19	1,9±0,9	7,1±1,9
<b>Barletta et al 2009</b>	Estudio retrospectivo DXD vs propofol	63±13	76%	50	54%	No registrado	4% / No registrado	0,21(0,10-1,33)	No registrado	No registrado
<b>Shehabi et al 2009</b>	Ensayo aleatorizado DXD vs morfina	71.5 (66-76)	75%	152	39,5%	HTA 83,2% DM 30,2% Exfumadores 65,3% EPOC 21%	3,3%/No registrado	0,58 (0,42-0,77)	1,87 (1–2,96)	8 (7–11)
<b>Wunsch et al 2010</b>	Estudio retrospectivo cohortes DXD tras cirugía	59.9±13.6	64,9%	564	No registrado	No registrado	No registrado	0.6 (0.3–1.1)	2.1 (1.1–5.0)	9 (6–15)
<b>Yapici et al 2010</b>	Estudio observacional prospectivo DXD vs midazolam	58,91±10,5	34,21	38	0%	No registrado	No registrado	2,06±0,29	No registrado	No registrado

\*Resultados expresados media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) en función de los datos publicados. Abreviaturas: DXD: Dexmedetomidina; CABG: coronary artery bypass graft, VMI: Ventilación mecánica invasiva, RIQ: Rango intercuartílico, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM: Diabetes mellitus; HTA: Hipertensión arterial.

## Anexo 9. Dexmedetomidina en post-operados cardiacos: Características basales y clínicas (2)

Estudio	Objetivo	Edad (años)*	Varón	Participantes	Efectos adversos	Comorbilidades registradas	Reintubación /Traqueostomía	Duración VMI días*	Días estancia UCI*	Días estancia hospital*
<b>Reichert et al 2011</b>	Estudio retrospectivo caso-control  DXD vs propofol	60.7 ± 12.6	83%	35	No registrado	No registrado	No registrado	0,22	No registrado	No registrado
<b>Ren et al 2013</b>	Ensayo aleatorizado  DXD vs sulfentanil	60±4	69%	81	No registrado	HTA 81% DLP 70%	No registrado	No registrado	No registrado	No registrado
<b>Balkanay et al 2015</b>	Ensayo aleatorizado  DXD vs placebo	60.5 ± 8.6	74%	30	56,9-67%	HTA 84% DM 44% DLP 48%	No registrado	0,5±0,2	1,8±0,23	7.9 ± 1.7
<b>Rabie et al 2016</b>	Ensayo aleatorizado  DXD vs placebo	58.37±7.32	49,3	75	34,6%	HTA 38 DM 21 CIC 9 %	No registrado	No registrado	No registrado	No registrado
<b>Priye et al 2015</b>	Ensayo aleatorizado  DXD vs fentanilo	41,4±11,9	50%	32	0%	No registrado	No registrado	No registrado	No registrado	No registrado
<b>Karaman et al 2015</b>	Ensayo aleatorizado  DXD vs propofol	62.5 ± 6.8	83,8%	35	29%	HTA 64,5% DM 35,5% Enf. Respiratoria 12,9%	No registrado	0,18± 0,03	No registrado	No registrado
<b>Chi et al 2016</b>	Ensayo aleatorizado  DXD vs placebo	55.1±7.2	56,7%	70	No registrado	HTA 77% DM 27%	No registrado	0,27±0,03	1,98±1,8	No registrado

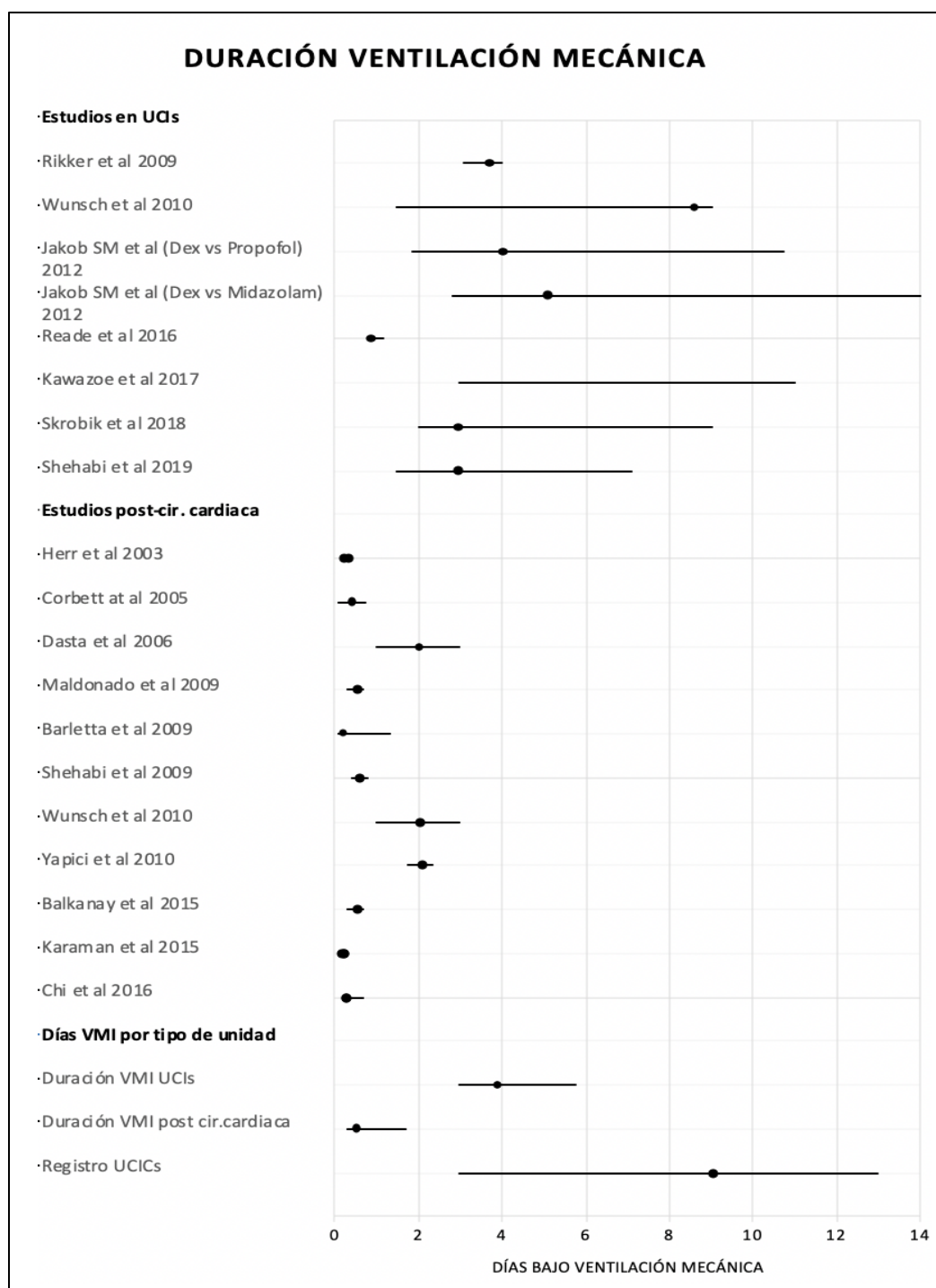
\*Resultados expresados media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) en función de los datos publicados. Abreviaturas: DXD: Dexmedetomidina; CABG: coronary artery bypass graft., VMI: Ventilación mecánica invasiva, RIQ: Rango intercuartílico, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM: Diabetes mellitus; HTA: Hipertensión arterial; DLP: Dislipemia; CIC: Cardiopatía isquémica crónica.

## Anexo 10. Dexmedetomidina en post-operados cardiacos: Posología del fármaco

Estudio	Diseño	Pacientes	Tipo cirugía	Dosis dexmedetomidina*	Duración dexmedetomidina (horas)*	Grupo control, dosis*
Herr et al 2003	Ensayo aleatorizado	148	CABG	Dosis de carga: 1.0 ug/kg 20 minutos Mantenimiento: 0.2 a 0.7mcg/kg/h	No registrado	Propofol: no registrado
Corbett et al 2005	Ensayo aleatorizado	43	CABG	Dosis de carga: 1 ug/kg durante 15 minutos. Mantenimiento (media): 0.31 mcg/kg/h±	No registrado	Propofol: 5 to 75 ug/kg/min
Dasta et al 2006	Estudio retrospectivo	356	Valvular y vascular	No registrado.	No registrado	Propofol + midazolam no registrado.
Maldonado et al 2009	Ensayo aleatorizado	40	Cirugía cardíaca	Dosis de carga 0.4 ug/kg, Mantenimiento (media): 0,35mcg/kg/h	13	Propofol: 25 a 50 ug/kg/min; Midazolam: 0.5 a 2.0 mg/h
Barletta et al 2009	Estudio retrospectivo	50	Cirugía cardíaca	Dosis media: 0.3 ± 0.12 ug/kg/h	4 (2-17,5)	Propofol: 29 ± 11 ug/kg/min
Shehabi et al 2009	Ensayo aleatorizado	152	Cirugía cardíaca	Dosis, mediana: 0,48 (0,26-0,73) mcg/kg/h	18 (15-20)	Morfina 10 a 70 ug/kg/h
Wunsch et al 2010	Estudio retrospectivo de cohortes	564	CABG y valvular	No registrado	16,8 ±28,8	Midazolam, lorazepam, propofol: no registrado
Yapici et al 2010	Registro prospectivo	72	Cirugía cardíaca	Dosis media: 0,36 ± 0,09 ug/kg/h	No registrado	Midazolam: 0.05 a 0.2 mg/kg/h
Reichert et al 2011	Estudio retrospectivo caso-control	35	CABG	Dosis media: 0.3 - 0.7 ug/kg/h	No registrado	Propofol: 15 a 30 ug/kg/mi
Ren et al 2013	Ensayo aleatorizado	81	CABG	Dosis media: 0.2-0,5 µg/kg/h	No registrado	Propofol y sulfentanil: no registrado
Balkanay et al 2015	Ensayo aleatorizado	30	CABG	Dosis media: 0.5 µg/kg/h	No registrado	Propofol y morfina: no registrado
Karaman et al 2015	Ensayo aleatorizado	35	CABG	No registrado	No registrado	Propofol: 1.0 mg/kg/h-max 3.0 mg/kg/h
Rabie et al 2016	Ensayo aleatorizado	75	Cirugía cardíaca	Dosis de carga: 1mcg/kg/h Mantenimiento (media): 0,3mcg/kg/h	No registrado	Sevoflurano/Fentanilo no registrado
Chi et al 2016	Ensayo aleatorizado	70	CABG	Dosis carga: 0,6 or 1µg/kg, Mantenimiento: 0,3 vs 0,6mcg/kg/h	No registrado	Sevoflurano: 1.0±0,2% / Sulfentanil: 1,70.3±15.6 µg

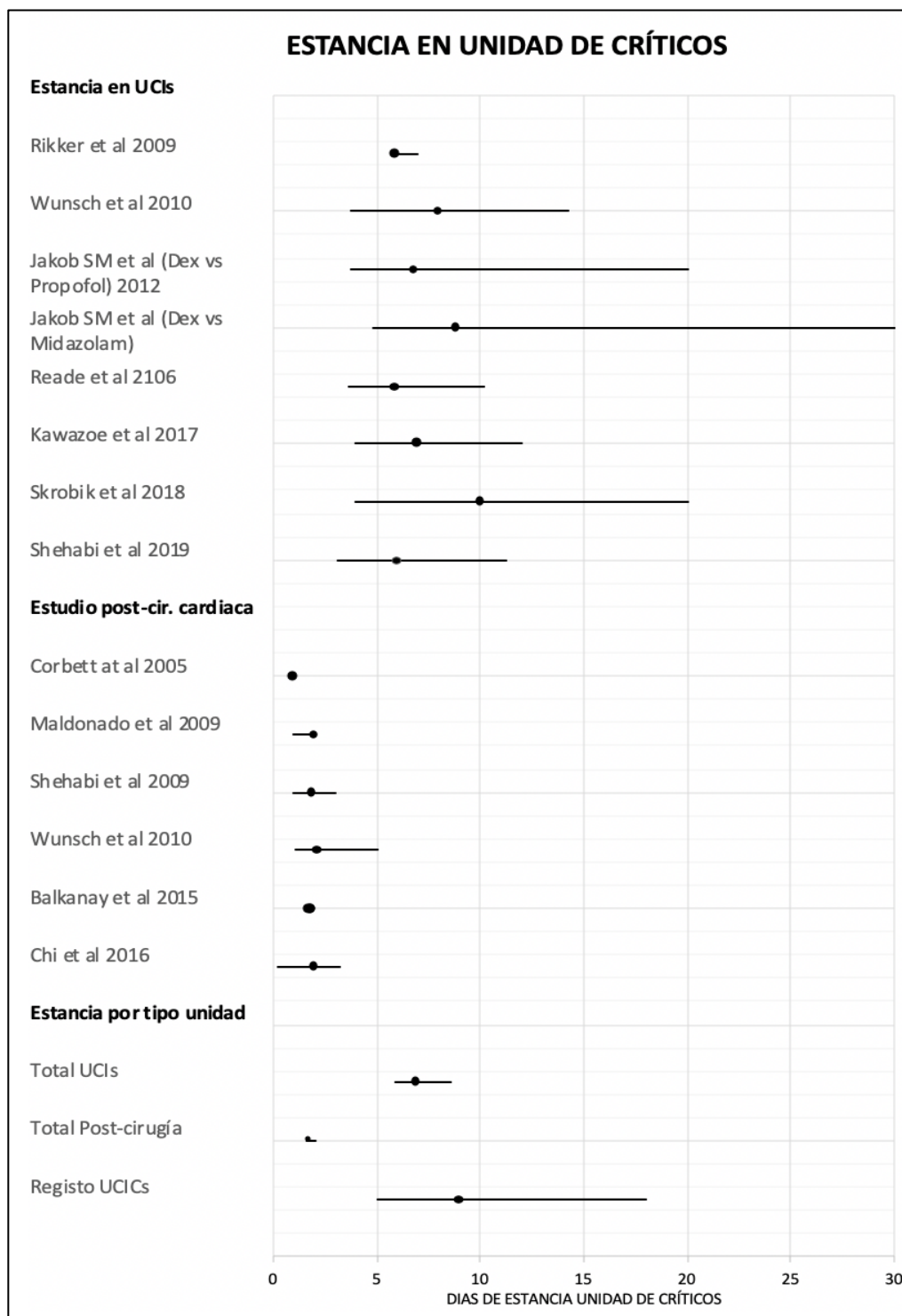
\*Resultados expresados media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) en función de los datos publicados. Abreviaturas: DXD: Dexmedetomidina; CABG: coronary artery bypass graft, VMI: Ventilación mecánica invasiva, RIQ: Rango intercuartílico, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM: Diabetes mellitus; HTA: Hipertensión arterial; DLP: Dislipemia; CIC: Cardiopatía isquémica crónica.

## Anexo 11. Duración VMI en estudios con dexmedetomidina.



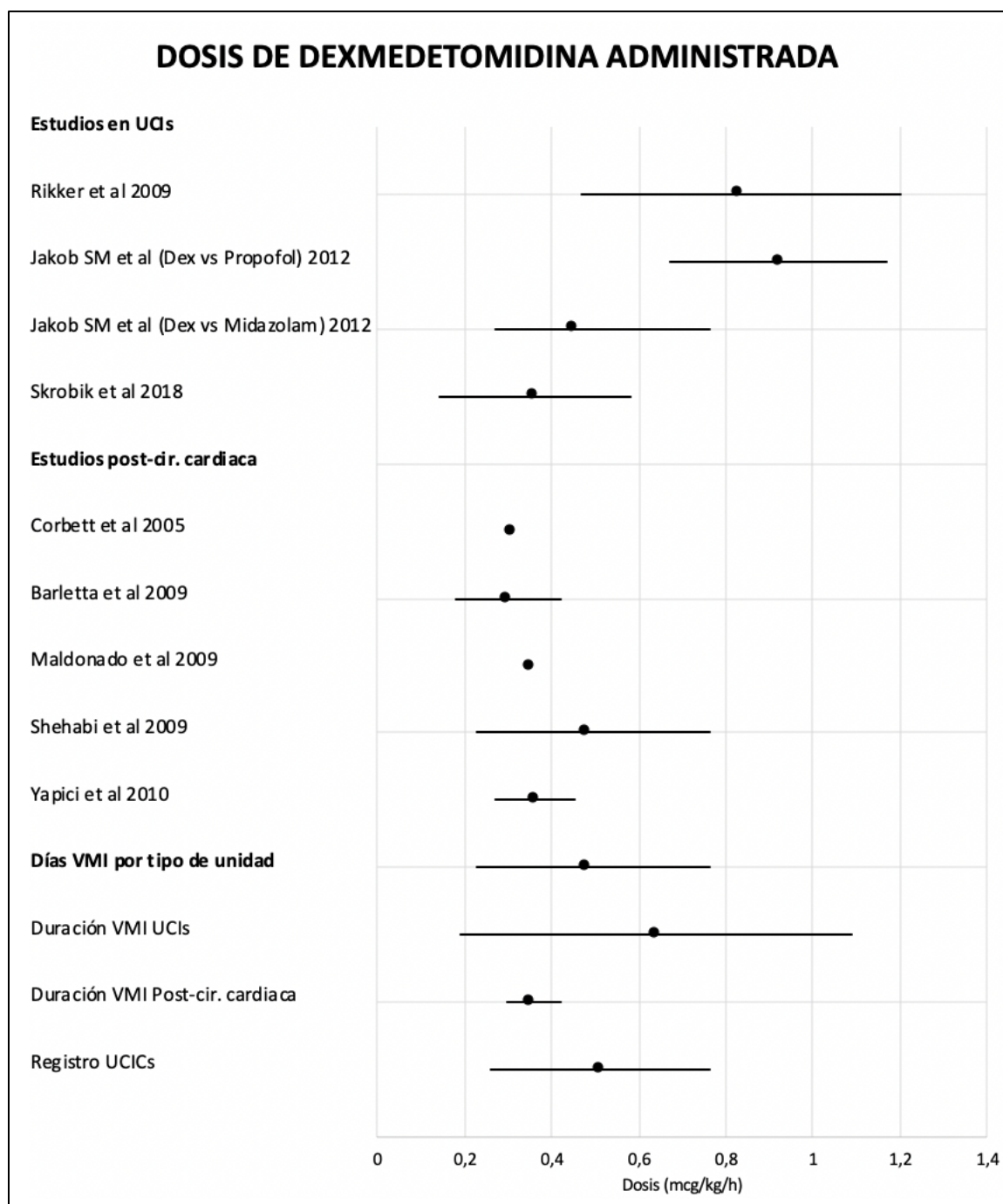
Resultados expresados en intervalos según  $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$  o  $\text{mediana} \pm \text{rango intercuartílico}$  en función de los datos publicados. Abreviaturas. UCI: Unidad de cuidados intensivos; UCIC: Unidad de cuidados intensivos cardiológicos; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

## Anexo 12. Estancia en unidad de críticos en estudios con dexmedetomidina.



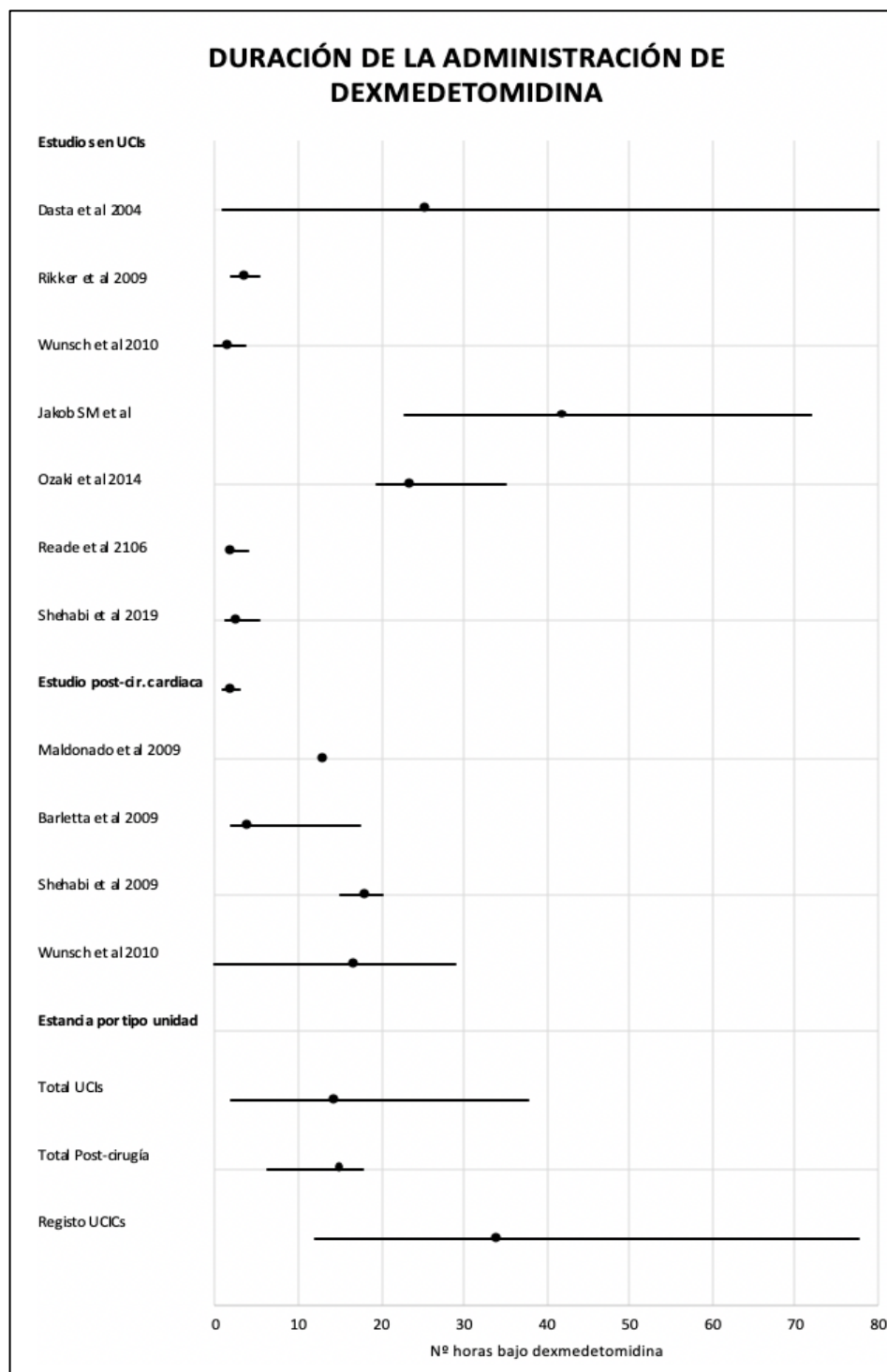
*Resultados expresados en intervalos según media  $\pm$  desviación estándar o mediana  $\pm$  rango intercuartílico en función de los datos publicados. Abreviaturas. UCI: Unidad de cuidados intensivos; UCIC: Unidad de cuidados intensivos cardiológicos.*

## Anexo 13. Dosis media en estudios con dexmedetomidina.



Resultados expresados en intervalos según  $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$  o  $\text{mediana} \pm \text{rango}$  intercuartílico en función de los datos publicados. Abreviaturas. UCI: Unidades de cuidados intensivos; UCIC: unidades de cuidados intensivos cardiológicos.

## Anexo 14. Duración del tratamiento en estudios con dexmedetomidina.



Resultados expresados en intervalos según media  $\pm$  desviación estándar o mediana  $\pm$  rango intercuartílico en función de los datos publicados. Abreviaturas. UCI: Unidades de cuidados intensivos; UCIC: unidades de cuidados intensivos cardiológicos.



# Anexo 15. Artículo publicado en revista internacional

International Journal of Cardiology 310 (2020) 162–166



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)



## Dexmedetomidine in medical cardiac intensive care units. Data from a multicenter prospective registry

Roberto Mateos Gaitan<sup>a,i,1</sup>, Lourdes Vicent<sup>a,1</sup>, Oriol Rodríguez-Queralto<sup>b,1</sup>, Esteban Lopez-de-Sa<sup>c,1</sup>, Ane Elorriaga<sup>d,1</sup>, Gemma Pastor<sup>e,1</sup>, Jordi Bañeras<sup>f,1</sup>, Beatriz Lorenzo<sup>g,1</sup>, Juan Carlos García-Rubira<sup>g,1</sup>, Miguel Corbi<sup>h,1</sup>, Albert Ariza<sup>b,1</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>a,i,j,1,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Department of Cardiology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Department of Cardiology, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Spain

<sup>e</sup> Department of Cardiology, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>f</sup> Department of Cardiology, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Department of Cardiology, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, Spain

<sup>h</sup> Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Spain

<sup>i</sup> Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain.

<sup>j</sup> Universidad Europea, Madrid, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 25 November 2019

Received in revised form 23 March 2020

Accepted 1 April 2020

Available online 6 April 2020

#### Keywords:

Dexmedetomidine

Cardiac intensive care unit

Sedation

Adverse effects

Safety

Mechanical ventilation weaning

### ABSTRACT

**Background:** Dexmedetomidine induces cooperative and arousable sedation. Our aim was to analyze dexmedetomidine use in medical cardiac intensive care units (CICU).

**Methods:** Multicenter prospective registry of patients treated with dexmedetomidine in CICU. Consecutive inclusion during a 12-month period.

**Results:** A total of 410 patients were included, mean age was  $67.4 \pm 13.9$  years, and 94 (22.9%) were women. Before using dexmedetomidine, 247 patients (60.2%) had delirium, 48 developed delirium after dexmedetomidine use. In 178 (43.4%) dexmedetomidine was used during weaning from mechanical ventilation, with a reintubation rate of 10.1%, early reintubation rate ( $<24$  h) 1.7%. Seventy-seven patients (18.8%) died during admission. Dexmedetomidine mean dose infusion was  $0.51 \pm 0.25$   $\mu$ g/kg/h, during a median of 34 h (interquartile range 12–78 h). Three hundred forty-eight patients received adjuvant sedatives (84.9%). Sixty-eight patients (16.6%) had adverse effects. The most frequent adverse effects were hypotension with systolic blood pressure  $<80$  mmHg (44 patients - 10.7%), bradycardia  $<40$  beats per minute (15 patients - 3.7%), and both bradycardia and hypotension (4 patients - 1.0%). Patients with adverse effects received more frequently inotropes (53 [81.6%] vs. 212 [65.4%],  $p = 0.02$ ) and fewer adjuvant sedatives (49 [75.4%] vs. 282 [87.0%],  $p = 0.01$ ). The independent predictors of adverse effects were inotropes use (odds ratio [OR] 2.73, 95% confidence interval [CI] 1.30–5.74,  $p = 0.008$ ) and lack of adjuvant sedatives (OR 3.03, 95% CI 1.49–6.26,  $p = 0.002$ ).

**Conclusion:** Dexmedetomidine safety for medical CICU patients seems to be similar to that for general intensive care unit patients. Inotropes and lack of adjuvant sedatives were associated with adverse effects.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Dexmedetomidine is an alpha-2 adrenergic receptor agonist, with sedative, sympatholytic, amnesic and analgesic properties, and a rapid

onset of action [1,2]. Dexmedetomidine is an alternative to other sedative agents [3,4] with reported benefits, that include cooperative/semi-arousable sedation without risk of respiratory depression [5]. In addition, protective effects have been described in attenuation of lung [6], renal [7], neuronal [8], and cardiac ischemic-reperfusion injury [9]. These attractive characteristics have extended its indications and off-label uses, especially in anesthesiology, neurosurgery, cardiac surgery, and intensive care [10]. Regarding intensive care, a reduction in invasive respiratory support times compared with traditional sedatives agents have been described [11]. Other advantages in critically ill patients are prevention and treatment of delirium [12,13].

\* Corresponding author at: Cardiology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain.

E-mail address: [mmmselles@secardiologia.es](mailto:mmmselles@secardiologia.es) (M. Martínez-Sellés).

<sup>1</sup> This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.002>

0167-5273/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

However, a recent randomized controlled trial, performed in patients undergoing mechanical ventilation, found that those who received dexmedetomidine had a prognosis similar to usual-care group, required more supplemental sedatives, and presented more adverse events [14]. Moreover, dexmedetomidine's most common adverse effects (hypotension and bradycardia) [15] could be an issue in patients admitted to medical cardiac intensive care units (CICU). In fact, the evidence regarding dexmedetomidine use in medical cardiac critically ill patients is extremely scarce [16] and the data regarding cardiac intensive care comes from cardiac surgery patients [17]. Our aim is to describe the real-world use of dexmedetomidine at CICUs, and to analyze its use in patients with acute heart disease.

## 2. Methods

Multicenter prospective consecutive registry in 19 CICUs in Spain, during a 12-month period (July 2018 to June 2019). All patients that received dexmedetomidine during a CICU admission were included. Relevant demographic data, comorbidities, and clinical variables were collected in an online database. Left ventricular systolic function was assessed by transthoracic echocardiography. Dexmedetomidine indication was distributed in 5 categories: procedural sedation, non-invasive mechanical ventilation, invasive mechanical ventilation, invasive mechanical ventilation weaning, and delirium. In case of another indication during admission, it was recorded as added dexmedetomidine indication. Dexmedetomidine was administered intravenously as a continuous infusion, adjusted in a range between 0.2 and 1.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  to achieve the recommended Richmond Agitation-Sedation Scale sedation level [18] conditioned to the clinical situation.

### 2.1. Definitions

Classification or index of heart failure severity in patients after acute myocardial infarction was evaluated with the Killip and Kimbal score [19]. Delirium was diagnosed according DSM-V criteria [20]. Hypotension was defined as systolic arterial blood pressure  $<80$  mmHg and hypertension as systolic arterial blood pressure  $>160$  mmHg. Bradycardia was considered to be present with a heart rate  $<40$  beats per minute. Cognitive status at hospital discharge was evaluated using cerebral categories performance scale (CPC) [21]. Loading dexmedetomidine dose was defined as the administration of an initial bolus of 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  for 10 min.

The factors the local medical team analyzed before deciding if an adverse drug reaction was considered to be present were: clinical judgement, temporal relation of the adverse effect, and disappearance with drug withdrawal or dose reduction.

The investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the participant centers. Patients included signed an informed consent. If a patient was considered unable to give informed consent, a family member signed the informed consent in lieu of the patient. If the clinical condition improved, the patient also signed the informed consent.

### 2.2. Statistical analysis

Continuous variables are summarized as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for non-normal variables (determined by the Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test). Student *t*-test was used to compare continuous variables. Categorical variables are shown as frequencies and percentages, and are compared with  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. Multivariable analysis by logistic regression modelling was used to determine the independent predictors associated with adverse effects, dexmedetomidine discontinuation, and in-hospital mortality. The modelling process involved forward and backward stepwise methods with a threshold for exit set at *P* higher than 0.10 and for entry at *P* lower than 0.05. Variables included in the

multivariate model were sex, age, cardiovascular risk factors, ischemic heart disease, left ventricular ejection fraction, right ventricular dysfunction, cognitive decline, diagnosis at admission, delirium, adjuvant drugs, and inotrope administration. Statistical analyses were performed using SPSS, version 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

## 3. Results

### 3.1. Baseline characteristics and length of stay

A total of 410 patients were included. Mean age was  $67.4 \pm 13.9$  years, 94 (22.9%) were women. Baseline characteristics are shown in Table 1. The most frequent diagnosis at admission was cardiac arrest (100 patients - 24.4%). In 142 patients (34.4%) echocardiography showed severe left ventricle dysfunction. During admission, 217 patients (52.7%) received invasive mechanical ventilation, 274 (67.7%) inotropes, and 66 (16.3%) mechanical circulatory support. The mean length of CICU admission was  $13.9 \pm 14.7$  days (median 9 days, IQR 7–24 days) and the mean length of hospital admission was  $25.9 \pm 28.4$  days (median 18 days, IQR 13–41 days).

**Table 1**  
Demographic and baseline characteristics.

	N = 410 (%)
Female sex	94 (23.0)
<b>Baseline characteristics and background</b>	
Age, year (mean $\pm$ SD)	67.4 $\pm$ 13.9
Hypertension	277 (67.6)
Diabetes mellitus	160 (39.0)
Smoking	205 (50.0)
Previous ischemic heart disease	114 (27.8)
Previous valvular heart disease	91 (22.2)
Atrial fibrillation	79 (19.3)
Cardiac implantable electronic devices	38 (9.3)
Chronic respiratory disease	62 (15.1)
Chronic kidney disease	101 (24.6)
Peripheral artery disease	71 (17.3)
Stroke with sequels	23 (5.6)
<b>Main diagnosis at admission</b>	
Myocardial infarction	111 (27.1)
Cardiac arrest	100 (24.4)
Heart failure	58 (14.1)
Cardiogenic shock	44 (10.7)
Bradyarrhythmias	31 (7.6)
TAVR	21 (5.1)
Ventricular arrhythmias	13 (3.2)
Septic shock	10 (2.4)
Supraventricular arrhythmias	3 (0.7)
Stress cardiomyopathy	2 (0.5)
Pulmonary embolism	2 (0.5)
Other diagnosis	15 (3.7)
<b>Clinical variables</b>	
Inotropes during admission	274 (66.8)
Mechanical circulatory support	66 (16.1)
Renal replacement therapies	26 (6.3)
Left ventricular ejection fraction (mean $\pm$ SD), %	40.9 $\pm$ 14.6
Right ventricular dysfunction	70 (17.1)
Delirium/agitation during admission	295 (71.9)
Before dexmedetomidine	247 (60.2)
After dexmedetomidine	48 (11.7)
Days of delirium. Median (IQR)	3.6 (1–4)
Need of mechanical ventilation	217 (52.9)
Days of ventilation. Median (IQR)	7 (3–13)
Reintubation (%)	22 (5.4)
Early reintubation	7 (1.7)
Tracheostomy	48 (11.7)
CICU days. Median (IQR)	9 (7.0–24.0)
Hospital days. Median (IQR)	18 (13.0–40.8)

TAVR: Transcatheter aortic valve replacement. CICU: Cardiac intensive care unit. SD: Standard deviation. IQR: interquartile range.

**Table 2**  
Dexmedetomidine posology and related variables.

	N = 410 (%)
<b>Dexmedetomidine posology</b>	
Initial dose (mcg/kg/h $\pm$ SD)	0.45 $\pm$ 0.24
Loading dose (%)	23 (5.6)
Mean dose (mcg/kg/h $\pm$ SD)	0.51 $\pm$ 0.25
Treatment duration in hours. Median (IQR)	34 (12.0–77.5)
<b>Dexmedetomidine indication</b>	
Weaning and extubation	164 (40.0)
Delirium	150 (36.6)
Mechanical ventilation	59 (14.4)
Sedation for invasive procedures	20 (4.9)
Non-invasive mechanical ventilation	17 (4.1)
<b>Added dexmedetomidine indication</b>	
Delirium	36 (8.7)
Weaning and extubation	14 (3.4)
Invasive procedure	12 (2.9)
Mechanical ventilation	9 (2.2)
Non-invasive mechanical ventilation	2 (0.5)
<b>Adjuvant sedatives</b>	
Morphine	211 (51.5)
Benzodiazepines	187 (45.6)
Propofol	119 (29.0)
Atypical antipsychotics	106 (25.9)
Antipsychotics/neuroleptics	81 (19.8)
<b>Adverse effects</b>	
Hypotension	44 (10.7)
Bradycardia	15 (3.7)
Hypotension + bradycardia	4 (1.0)
Hypertension	1 (0.2)
Others	4 (1.0)

SD: standard deviation. IQR: interquartile range.

### 3.2. Outcomes

During admission 77 patients died (19.0%): 50 due to cardiac causes and 27 due to non-cardiac etiologies, including 9 infections, 5 strokes, and 3 hypoxic encephalopathies. Destinations at hospital discharge were home (257, 78.1%), long-term care home (43, 13.1%), and another hospital (29, 8.8%). In patients with cardiac arrest, cognitive status at discharge was CPC 1–2 in 85 and CPC 3–5 in 15. The following variables were independent predictors of in-hospital mortality: right ventricular

dysfunction (odds ratio [OR] 1.28, 95% confidence interval [CI] 1.03–1.59;  $p = 0.02$ ), invasive mechanical ventilation (OR 5.02, IC 1.03–24.53;  $p = 0.05$ ), and inotropes use (OR 2.39, IC 1.22–4.69;  $p = 0.01$ ). Before using dexmedetomidine, 247 patients (60.2%) had delirium. Among those without previous delirium (163 patients) under dexmedetomidine treatment, 48 (29.4%) developed delirium after dexmedetomidine use.

### 3.3. Dexmedetomidine use

Dexmedetomidine posology and indications are detailed in Table 2. The drug infusion was administered during a median of 34 h (interquartile range [IQR] 12–18 h) with a mean dose of  $0.51 \pm 0.25$   $\mu$ g/kg/h. A loading dose was only used in 25 patients (5.6%). The most frequent primary indications were weaning from ventilation and delirium. Table 3 compares variables among different dexmedetomidine indications. Dexmedetomidine treatment duration, CICU/hospital length of stay, and in-hospital mortality were higher in patients with mechanical ventilation. Dexmedetomidine mean dose and loading dose use rate were higher in procedural sedation. Patients with mechanical ventilation (invasive and non-invasive) tended to have adverse effects more frequently.

### 3.4. Adverse effects

A total of 68 adverse effects were reported (16.6%). The most frequent were hypotension (44 patients - 10.7%), bradycardia (15 patients - 3.7%), and both bradycardia and hypotension (4 patients - 1.0%). Hypertension was reported in 1 patients with procedure sedation indication. Dose reduction was required in 44 patients (10.7%), and 30 (7.3%) discontinued dexmedetomidine. Table 4 shows the comparison between patients with and without adverse effects, excluding patients with procedure sedation. Patients with adverse effects were older, received inotropes more frequently, and fewer adjuvant sedatives than patients without adverse effects. The independent predictors of adverse effects were inotropes use (odds ratio [OR] 2.73, 95% confidence interval [CI] 1.30–5.74,  $p = 0.008$ ) and lack of adjuvant sedatives (OR 3.03, 95% CI 1.49–6.26,  $p = 0.002$ ).

## 4. Discussion

Our prospective registry shows that it is feasible to use dexmedetomidine in cardiac medical critical patients. Our findings

**Table 3**  
Characteristics according to the type of dexmedetomidine primary indication.

	Invasive procedures (N = 20)	NIMV (N = 17)	Weaning (N = 164)	Delirium (N = 150)	Mechanical ventilation (N = 59)	P
Age (years)	78.7 $\pm$ 10.0	71.2 $\pm$ 11.6	61.8 $\pm$ 13.5	71.8 $\pm$ 13.1	64.3 $\pm$ 12.3	<0.001
Initial dose (mcg/kg/h)	0.77 $\pm$ 0.40	0.44 $\pm$ 0.21	0.43 $\pm$ 0.19	0.41 $\pm$ 0.24	0.48 $\pm$ 0.24	<0.001
Initial bolus (%)	8 (40.0)	0	6 (3.7)	5 (3.3)	4 (6.8)	<0.001
Mean dose (mcg/kg/h)	0.66 $\pm$ 0.32	0.53 $\pm$ 0.21	0.53 $\pm$ 0.26	0.45 $\pm$ 0.24	0.53 $\pm$ 0.24	0.003
Treatment duration, hours. Median (IQR)	3 (2.0–28.3)	24 (10.5–92.5)	45.5 (18.0–82.0)	22 (9.5–53.5)	67 (23.0–120)	<0.001
Adverse effects (%) <sup>a</sup>						
Bradycardia	0	0	6	5	3	0.06
Hypotension	2	5	18	11	11	
Hypotension + bradycardia	0	0	2	1	1	
Treatment discontinuation (%)	2 (10.0)	3 (17.7)	11 (6.7)	7 (4.7)	7 (11.9)	0.18
Treatment reduction (%)	3 (15.0)	3 (17.7)	19 (11.6)	10 (6.7)	9 (15.3)	0.27
Adjuvant medications (%)	17 (85.0)	13 (76.5)	143 (87.2)	119 (79.3)	56 (94.9)	0.03
Days with mechanical ventilation. Median (IQR)	–	6.0 (5.0–17.0)	6.0 (3.0–11.0)	4.5 (2.3–11.0)	11.0 (5.0–27.5)	<0.001
Days with delirium (mean $\pm$ SD)	0.6 $\pm$ 1.0	3.2 $\pm$ 5.8	2.8 $\pm$ 4.4	2.8 $\pm$ 2.3	2.3 $\pm$ 4.4	0.15
Death during admission (%)	2 (10.0)	7 (41.2)	23 (14.3)	20 (13.5)	25 (42.4)	<0.001
Cardiovascular death	2	3	16	16	13	
Days of total admission. Median (IQR)	10.5 (5.8–33.5)	17.5 (10.2–36.5)	20 (13.0–34.0)	14 (7.0–26.2)	23 (10.0–36.0)	0.05
Days of stay in CICU. Median (IQR)	3.5 (1–7.3)	9 (1.3–31.8)	12 (7–21)	6 (3.0–10.0)	16 (8.0–29.0)	<0.001

Abbreviations: NIMV: Non-invasive mechanical ventilation. CICU: Cardiac intensive care unit. SD: Standard deviation. IQR: Interquartile range.

<sup>a</sup> Only most frequent types of adverse effects are shown.



**Table 4**  
Comparison between patients with and without adverse effects (patients with procedure sedation as main indication were excluded).

	Adverse effects n = 65	No adverse effects n = 324	P
Female sex	14 (21.5)	70 (21.6)	0.99
Age, years (mean $\pm$ SD)	69.86 $\pm$ 12.37	65.72 $\pm$ 14.04	0.02
Hypertension	49 (75.4)	210 (64.8)	0.10
Diabetes mellitus	23 (35.4)	133 (41.0)	0.39
Tobacco use	35 (53.8)	164 (50.6)	0.59
Previous ischemic heart disease	20 (30.8)	93 (28.7)	0.76
Previous valvular heart disease	22 (33.8)	59 (18.2)	0.01
Chronic respiratory disease	12 (18.5)	50 (15.4)	0.53
Chronic kidney disease	19 (29.2)	74 (22.8)	0.29
Peripheral artery disease	11 (16.9)	58 (17.9)	0.81
Stroke with sequels	2 (3.1)	18 (5.6)	0.40
<b>Diagnosis at admission</b>			
Myocardial infarction	14 (21.5)	94 (29.0)	0.22
Cardiac arrest	18 (27.7)	82 (25.3)	0.69
Heart failure	12 (18.5)	43 (13.3)	0.27
Cardiogenic shock	8 (12.3)	36 (11.1)	0.78
Bradyarrhythmias	4 (6.1)	24 (7.4)	0.48
TAVR	3 (4.6)	10 (3.1)	0.46
Ventricular arrhythmias	1 (1.5)	10 (3.1)	0.70
Septic shock	3 (4.6)	7 (2.2)	0.22
Supraventricular arrhythmias	0	3 (0.9)	0.58
Stress cardiomyopathy	0	2 (0.6)	0.69
Pulmonary embolism	0	2 (0.6)	0.69
Other diagnosis	2 (3.2)	10 (3.1)	0.67
<b>Clinical variables</b>			
Inotropes during admission	53 (81.56)	212 (65.4)	0.02
Mechanical circulatory support	6 (9.112)	57 (17.6)	0.09
Left ventricular ejection fraction, % (mean $\pm$ SD)	40.38 $\pm$ 15.91	40.66 $\pm$ 14.55	0.89
Death during admission	15 (23.1)	60 (18.5)	0.42
Death due to cardiovascular causes	9 (13.8)	39 (12.0)	0.72
Length of hospital admission (days), Median (IQR)	22 (11–34)	17 (10–32)	0.84
Length of ICU admission (days), Median (IQR)	11 (7–22)	9 (5–18)	0.68
<b>Dexmedetomidine posology and related variables</b>			
Initial dose (mcg/kg/h $\pm$ SD)	0.40 $\pm$ 0.20	0.43 $\pm$ 0.23	0.30
Initial bolus	1 (1.5)	14 (4.3)	0.48
Mean dose (mcg/kg/h $\pm$ SD)	0.43 $\pm$ 0.20	0.51 $\pm$ 0.25	0.01
Treatment duration in hours, Median (IQR)	24 (8.5–77.5)	37 (15.5–81.5)	0.79
Adjuvant sedatives	49 (75.4)	282 (87.0)	0.01

ICU: Cardiac intensive care unit. TAVR: Transcatheter aortic valve replacement. SD: Standard deviation. IQR: Interquartile range.

also suggests a benefit of dexmedetomidine in this setting, with a rate of early reintubation <2% and a decrease in the incidence of delirium. Inotropes and not using adjuvant sedatives were associated with adverse effects.

Although several benefits of dexmedetomidine have been suggested [1–11], a recent randomized controlled trial found that those who received dexmedetomidine had a prognosis similar to usual-care group and presented more adverse events [14]. Moreover, dexmedetomidine's most common side effects (hypotension and bradycardia) [15] could be an issue in patients admitted to medical ICU. In addition, evidence about dexmedetomidine use in critically ill cardiac patients is limited to post-surgical cardiac units [17], with only a small unicentric registry in medical cardiac ill patients [16]. Compared with previous registries at general intensive care units [14,22–25], our data shows a similar mean age, with a higher proportion of male patients and comorbidities. We also found higher durations of hospital admission, ICU stay, and mechanical ventilation. Most of these differences can be explained by the fact that we only included patients with critical cardiac non-surgical conditions, and that our most frequent diagnosis at admission was cardiac arrest.

Dexmedetomidine mean dose and treatment duration were similar to previous studies at general or post-surgical intensive care units [22–27]. Loading dose use was uncommon (5.6%). Previous registries also reported low rates [25,26] or absence [14,28] of loading dose, to avoid undesirable hemodynamic effects [29].

Between 10 and 20% of ICU patients require reintubation [30]. Our reintubation rate of 10% was similar to the one reported in a recent study [14]. Our early (<24 h) reintubation rate of 1.7% suggests that dexmedetomidine is useful in weaning medical ICU patients off ventilation. However, in our registry, 85% of our patients received adjuvant sedatives, suggesting that in most critically ill cardiac patients, dexmedetomidine is not enough to reach the required level of sedation.

Delirium was the second indication for dexmedetomidine. Delirium has been associated with increased mortality and cognitive dysfunction, and about a third of patients admitted to intensive care units present delirium [25,31,32]. Dexmedetomidine is effective in reducing delirium in intensive care units [12] and after cardiac surgery [33]. In our registry, delirium incidence was 72.1%, with a length of 3.6 days (median), in concordance with previous data in general intensive care units [31,32].

Dexmedetomidine's most common adverse effects are hypotension and bradyarrhythmias, with incidences of 9–12% [15], up to 30% in one real-world study [34]. Overdose can cause first- or second-degree atrioventricular block [17], and even severe bradycardia leading to cardiac arrest [35]. However, in post-cardiac surgery patients, adverse cardiovascular events have been reported at a similar rate in comparison with other sedatives [27], even with a beneficial effect regarding ventricular tachyarrhythmias [33]. Medical ICU patients, often with conduction disturbances or hemodynamically unstable, may have an increased risk of these adverse events. However, we found a rate of adverse effects similar to general intensive care units [24–26]. Length of ICU and total hospital stay were similar in patients with and without adverse effects. In-hospital mortality and adverse effects were more common in patients with mechanical ventilation (invasive and non-invasive). Mechanical ventilation support is frequently related to a poor clinical situation in cardiac patients, with severe pulmonary congestion and frequent hemodynamic instability. Patients with adverse events were less frequently treated with adjuvant sedatives, but the use of inotropes was associated with an increased adverse effects incidence. The local medical team might have avoided the use of adjuvant sedatives in patients with adverse effects. Regarding inotropes, they are usually used in patients with severe clinical conditions. However, several factors could be involved in these associations and future studies focusing on the combination of dexmedetomidine with other sedatives and inotropes would be welcome.

Our study has some limitations. Our ICU patients come from tertiary centers with considerable experience using dexmedetomidine, so our findings are not generalizable to other settings. Also, the patients enrolled in this study have specific diagnoses and indications for dexmedetomidine use, and certain patient populations may be put at a higher risk than ours when dexmedetomidine is used. In addition, mean dose infusion, duration, dose reduction, and discontinuation were done by the local medical team, and may have been influenced by factors not registered in the database. This is not a randomized clinical trial with a control group, and some signs and symptoms might be related to the severity of the underlying disease.

In conclusion, dexmedetomidine safety for medical ICU patients seems to be similar to that for general intensive care unit patients. Inotropes and lack of adjuvant sedatives were associated with adverse effects. Future studies focusing on dexmedetomidine in medical critically ill cardiac patients treated with inotropes would be welcome.

## Funding

None to declared.

## CRedit authorship contribution statement

**Roberto Mateos Gaitan:** Conceptualization, Methodology, Software, Investigation, Writing - original draft, Project administration. **Lourdes Vicent:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing - review & editing, Data curation. **Oriol Rodríguez-Queralto:** Investigation, Methodology, Writing - review & editing. **Esteban Lopez-de-Sa:** Investigation, Methodology, Writing - review & editing. **Ane Elorriaga:** Investigation, Methodology. **Gemma Pastor:** Investigation. **Jordi Bañeras:** Investigation, Methodology, Writing - review & editing. **Beatriz Lorenzo:** Investigation, Writing - review & editing. **Juan Carlos García-Rubira:** Investigation. **Miguel Corbi:** Investigation, Methodology, Writing - review & editing. **Albert Ariza:** Investigation, Methodology, Writing - review & editing. **Manuel Martínez-Sellés:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Data curation, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing, Project administration.

## Declaration of competing interest

Manuel Martínez-Sellés had personal fees related to educational activities from Orion. No other conflicts of interest.

## References

- [1] D.S. Carollo, B.D. Nossaman, U. Ramadhyani, Dexmedetomidine: a review of clinical applications, *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 21 (2008) 457–461.
- [2] R.M. Venn, C.J. Bradshaw, R. Spencer, et al., Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit, *Anaesthesia* 54 (1999) 1136–1142.
- [3] J.F. Dasta, S.L. Kane-Gill, M. Pencina, et al., A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit, *Crit. Care Med.* 38 (2010) 497–503.
- [4] G.M. Keating, Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting, *Drugs* 75 (2015) 1119–1130.
- [5] J. Mantz, J. Josserand, S. Hamada, Dexmedetomidine: new insights, *Eur. J. Anaesthesiol.* 28 (2011) 3–6.
- [6] C.Y. Wu, Y.F. Lu, M.L. Wang, et al., Effects of dexmedetomidine infusion on inflammatory responses and injury of lung tidal volume changes during one-lung ventilation in thoracoscopic surgery: a randomized controlled trial, *Mediat. Inflamm.* 2018 (2018) 2575910.
- [7] R. Soliman, M. Hussien, Comparison of the renoprotective effect of dexmedetomidine and dopamine in high-risk renal patients undergoing cardiac surgery: a double-blind randomized study, *Ann. Card. Anaesth.* 20 (2017) 408–415.
- [8] D. Ma, M. Hossain, N. Rajakumaraswamy, et al., Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype, *Eur. J. Pharmacol.* 502 (2004) 87–97.
- [9] X. Chi, M. Liao, X. Chen, et al., Dexmedetomidine attenuates myocardial injury in off-pump coronary artery bypass graft surgery, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 30 (2016) 44–50.
- [10] J. Afonso, F. Reis, Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care, *Rev. Bras. Anesthesiol.* 62 (2012) 118–133.
- [11] M. Cruickshank, L. Henderson, G. MacLennan, et al., Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review, *Health Technol. Assess.* 20 (v–xx) (2016) 1–117.
- [12] M.C. Reade, G.M. Eastwood, R. Bellomo, et al., Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial, *JAMA* 315 (2016) 1460–1468.
- [13] Y. Skrobik, M.S. Duprey, N.S. Hill, J.W. Devlin, Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 197 (2018) 1147–1156.
- [14] Y. Shehabi, B.D. Howe, R. Bellomo, et al., Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients, *N. Engl. J. Med.* 380 (2019) 2506–2517.
- [15] J.M. Constantin, A. Momon, J. Mantz, et al., Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 35 (2016) 7–15.
- [16] L. Vicent, C. Devesa, I. Sousa-Casasnovas, et al., Use of dexmedetomidine in a cardiac intensive care unit, *J. Clin. Anesth.* 44 (2018) 102–103.
- [17] G. Wang, J. Niu, Z. Li, H. Lv, H. Cai, The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 13 (2018), e0202620.
- [18] C.N. Sessler, M.S. Gosnell, M.J. Grap, et al., The Richmond agitation-sedation scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166 (2002) 1338–1344.
- [19] T. Killip 3rd, J.T. Kimball, Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients, *Am. J. Cardiol.* 20 (1967) 457–464.
- [20] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed., American Psychiatric Association, Arlington, 2013.
- [21] B. Jennett, M. Bond, Assessment of outcome after severe brain damage, *Lancet.* 1 (1975) 480–484.
- [22] P.M. Szumita, S.A. Baroletti, K.E. Anger, M.E. Wechsler, Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine, *Am. J. Health Syst. Pharm.* 64 (2007) 37–44.
- [23] Y. Kawazoe, K. Miyamoto, T. Morimoto, et al., Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: a randomized clinical trial, *JAMA* 317 (2017) 1321–1328.
- [24] M. Ozaki, J. Takeda, K. Tanaka, et al., Safety and efficacy of dexmedetomidine for long-term sedation in critically ill patients, *J. Anesth.* 28 (2014) 38–50.
- [25] H. Wunsch, J.M. Kahn, A.A. Kramer, et al., Dexmedetomidine in the care of critically ill patients from 2001 to 2007: an observational cohort study, *Anesthesiology* 113 (2010) 386–394.
- [26] S.M. Jakob, E. Ruokonen, R.M. Grounds, et al., Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials, *JAMA* 307 (2012) 1151–1160.
- [27] D.L. Herr, S.T. Sum-Ping, M. England, ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 17 (2003) 576–584.
- [28] M. Ickeringill, Y. Shehabi, H. Adamson, et al., Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: hemodynamic effects and efficacy, *Anaesth. Intensive Care* 32 (2004) 741–745.
- [29] T.J. Ebert, J.E. Hall, J.A. Barney, T.D. Uhrich, M.D. Colino, The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans, *Anesthesiology* 93 (2000) 382–394.
- [30] J. Elmer, S. Lee, J.C. Rittenberger, et al., Reintubation in critically ill patients: procedural complications and implications for care, *Crit. Care* 19 (2015) 12.
- [31] M.A. Pisani, S.Y. Kong, S.V. Kasl, T.E. Murphy, K.L. Araujo, P.H. Van Ness, Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180 (2009) 1092–1097.
- [32] J.I. Salluh, H. Wang, E.B. Schneider, et al., Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 350 (2015) h2538.
- [33] Y.Y. Lin, B. He, J. Chen, Z.N. Wang, Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis, *Crit. Care* 16 (2012) R169.
- [34] J.F. Dasta, S.L. Kane-Gill, A.J. Durtzsch, Comparing dexmedetomidine prescribing patterns and safety in the naturalistic setting versus published data, *Ann. Pharmacother.* 38 (2004) 1130–1135.
- [35] K. Takata, Y.U. Adachi, K. Suzuki, Y. Obata, S. Sato, K. Nishiwaki, Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during atrial pacing: a case report and review of the literature, *J. Anesth.* 28 (2014) 116–120.